ÖSTERREICHISCHE AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN
MATHEMATISCH-NATURWISSENSCHAFTLICHE KLASSE
UND
VEREIN ÖSTERREICHISCHER CHEMIKER

UNIVERSITY OF HAWAII
LIBRARY
MAR 8 '61

MONATSHEFTE FÜR CHEMIE

UND VERWANDTE TEILE ANDERER WISSENSCHAFTEN

HERAUSGEGEBEN VON
E. HAYEK O. KRATKY F. WESSELY

SCHRIFTLEITUNG
F. KUFFNER

91. BAND, 6. (SCHLUSS-) HEFT
MIT 19 TEXTABBILDUNGEN
(AUSGEGEBEN AM 30. DEZEMBER 1960)

WIEN
SPRINGER-VERLAG
1960

Mh. Chem.

Monatshefte für Chemie

1. Die Monatshefte für Chemie werden ab Band **85** (1954) gemeinsam von der Math.-Naturw. Klasse der Österr. Akademie der Wissenschaften und dem Verein Österr. Chemiker herausgegeben. Vom gleichen Zeitpunkt an wird die Ausgabe der Abt. II b der Sitz.-Ber. d. Math.-Naturw. Kl. d. Öst. Akad. d. Wiss. eingestellt, so daß die bisherige Doppelzitierung entfällt.

2. Mitglieder des Vereins Österr. Chemiker haben das Recht zu verbilligtem Bezug der Mh. Chem. Näheres ist beim Sekretariat des VÖCh, Wien I, Eschenbachgasse 9, zu erfragen.

3. Die Zeitschrift erscheint in einzelnen Heften, die in der zweiten Hälfte der Monate Februar, April, Juni, August, Oktober und Dezember ausgegeben werden; die während eines Jahres erschienenen Hefte bilden einen Band. Der Preis eines Heftes richtet sich nach Umfang und Herstellungskosten.

4. Als Beiträge kommen nur Originalarbeiten bis zu höchstens 20 Druckseiten in Betracht. Jeder Arbeit soll eine kurze Inhaltsangabe (bis zu 15 Zeilen) vorangestellt sein. Das Institut, aus dem die Arbeit stammt, oder die Adresse des Verfassers muß genannt sein. Polemische Arbeiten werden nur aufgenommen, insoweit sie tatsächliche Richtigstellungen enthalten.

5. Der Text soll so kurz wie nur möglich gefaßt sein und der „Rechtschreibung der technischen und chemischen Fremdwörter" von Jansen und Mackensen (VDI-Verlag und Verlag Chemie, 1959) entsprechen; Abbildungen und Tabellen sind auf das Äußerste zu beschränken, chemische und mathematische Formeln sind möglichst raum- und zeilensparend zu gestalten. Den Titel bitten wir von vorneherein in der in den Mh. üblichen Form zu schreiben. Zitate nach dem Muster: Mh. Chem. **80**, 233 (1949). Zweckmäßige Verwendung von Kleindruck, besonders für experimentelle Teile, und gute Textierung von Abbildungen und Tabellen helfen Raum sparen.

6. Alle Manuskripte sind an den Schriftleiter Prof. Dr. *F. Kuffner*, Wien IX, Währinger Straße 38 (Tel. 32 26 25) zu senden, der den Tag des Posteinganges bestätigt; dagegen sind alle geschäftlichen Mitteilungen an den Springer-Verlag, Wien I, Mölkerbastei 5, Tel. 63 96 14 Serie, Telegrammadresse: Springerbuch Wien, zu richten.

Die Herausgeber prüfen die Manuskripte und entscheiden über die Aufnahme. Die Drucklegung erfolgt in der Reihenfolge des Einlaufs, insoweit die Korrekturen pünktlich erledigt werden (s. Ziff. 9).

7. Kurze Mitteilungen (bis zu 4 Druckseiten), die als solche zu bezeichnen sind, werden, sofern ihr Inhalt ein besonders rasches Erscheinen rechtfertigt, außerhalb der normalen Reihenfolge in das jeweils nächste Heft aufgenommen. Für Prüfung und Aufnahme gilt sonst Ziff. 6.

8. Grundsätzlich werden nur Arbeiten aufgenommen, die nirgends vorher, weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind; der Autor verpflichtet sich, eine in den Mh. Chem. gedruckte Arbeit auch nachträglich nicht anderswo zu veröffentlichen. Mit der Annahme des Manuskriptes geht das ausschließliche Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder an den Verlag über. Es ist ferner nur mit ausdrücklicher Genehmigung des Verlages gestattet, photographische Vervielfältigungen, Mikrofilme u. ä. von Heften der Zeitschrift, einzelnen Beiträgen oder von Teilen daraus, z. B. Abbildungen oder Tabellen, herzustellen.

9. Die Verfasser erhalten die Umzeichnungen der Abbildungen und eine Fahnenkorrektur. Die Umzeichnungen sind beschleunigt zu korrigieren; die Fahnenkorrektur ist mit den eingeklebten Ätzabzügen der Abbildungen und dem Manuskript an den Verlag zurückzusenden. Unpünktlichkeit einzelner Autoren in der Erledigung von Korrekturen darf die regelmäßige Ausgabe der Hefte nicht stören: verspätet einlaufende Korrekturen können daher die Einreihung der Arbeit in das nächste Heft zur Folge haben. Korrekturen, die von nachträglichen Änderungen des Manuskripttextes herrühren und 10% der Satzkosten überschreiten, werden dem Autor in Rechnung gestellt. Revisionen werden grundsätzlich nicht geliefert.

10. Die Verfasser erhalten 75 Sonderdrucke unentgeltlich. Bis zur Gesamtzahl von 125 werden Sonderdrucke nur dann geliefert, wenn sie beim Verlag bei der Rücksendung der Fahnen bestellt wurden; die Kosten hiefür sind dort im eigenen Interesse vorher zu erfragen.

11. Zur raschen Veröffentlichung ihrer Arbeiten können die Autoren durch möglichst knappe Fassung der Texte selbst am wirkungsvollsten beitragen.

Die Herausgeber und die Schriftleitung behalten sich ausschließlich das Recht vor, die von ihnen für nötig erachteten Kürzungen und Änderungen in den Texten vorzunehmen, sowie gegebenenfalls die Zusammenfassung mehrerer kürzerer Mitteilungen verwandten Inhalts zur Ersparung von Raum vorzuschlagen.

Herausgeber, Schriftleitung und Verlag

Inhaltsverzeichnis

91. Band / 6. Heft

Physikalische, anorganische und analytische Chemie

Seite

Boller, H., H. Nowotny und **A. Wittmann.** Die Kristallstruktur einiger Hafnium-haltiger Phasen 1174

Brukl, A., und **Helga Auer-Welsbach.** Zur Reindarstellung von Yttriumoxyd 1057

Derkosch, J., und **Inge Specht.** Zur Kenntnis der Benzofurancarbonsäuren 1011

Fortsetzung auf der III. Umschlagseite

Reinigung und Eigenschaften der Serum-Oxytocinase

Von

H. Tuppy und **E. Wintersberger**

Aus dem Institut für Biochemie der Universität Wien

Mit 3 Abbildungen

(Eingegangen am 6. September 1960)

Das oxytocin-inaktivierende Ferment des Schwangerenserums ist durch fraktionierte Fällungen mit Ammonsulfat und Rivanol und anschließende Chromatographie auf Hydroxylapatit in einfacher Weise hoch gereinigt worden. Es werden Eigenschaften des gereinigten Enzyms, sowie Faktoren, welche die Bestimmung seiner Aktivität mit Hilfe des synthetischen Aminopeptidasesubstrates L-Cystin-di-β-naphthylamid beeinflussen, beschrieben.

Nach Eintritt einer Schwangerschaft erscheint im Blutserum ein Ferment, welches befähigt ist, das wehenerregende Hormon des Hypophysenhinterlappens, Oxytocin, zu inaktivieren[1–4]. Die Konzentration des Enzyms — es wurde auf Grund seiner Wirkung als Oxytocinase bezeichnet — steigt während der Gravidität ständig an und erreicht am Geburtstermin ihren Maximalwert, um dann rasch abzusinken[5, 6]. Zur Ermittlung des Oxytocinase-Spiegels im Serum wurde üblicherweise der Aktivitätsverlust gemessen, den Oxytocin bei Inkubation mit Schwangerenserum erleidet; das nicht abgebaute Oxytocin wurde auf biologischem Wege mit Hilfe des isolierten Meerschweinchen- oder Rattenuterushorns[3, 5] oder mit Hilfe der Milchdrüse des lactierenden Kaninchens[7] bestimmt.

[1] *K. Fekete*, Endocrinol. **7**, 1 (1930); **10**, 16 (1932).

[2] *E. Werle* und *G. Effkemann*, Arch. Gynäkol. **171**, 286 (1941).

[3] *E. Werle, A. Hevelke* und *K. Buthmann*, Biochem. Z. **309**, 270 (1941).

[4] *E. Werle, K. Semm* und *R. Enzenbach*, Arch. Gynäkol. **177**, 211 (1950).

[5] *E. W. Page*, Amer. J. Obstet. Gynecol. **52**, 1014 (1946); Science [New York] **105**, 292 (1947).

[6] *K. Semm*, Klin. Wschr. **33**, 817 (1955).

[7] *C. J. Mendez-Bauer* und *M. A. Carballo*, Segundo Congreso Uruguayo de Ginecotocologia, **2**, 291 (1957).

Eigene Untersuchungen über die Wirkungsweise der Oxytocinase ergaben gute Hinweise, daß das Enzym die Peptidbindung spaltet, die den aminoterminalen Halbcystinrest des Oxytocin-Moleküls mit dem benachbarten Tyrosinrest verknüpft, die Oxytocinase demnach als proteolytisches Ferment mit der Spezifität einer Aminopeptidase zu bezeichnen ist[8]. Für diese Annahme sprach vor allem die Beobachtung, daß das synthetisch erhaltene Aminopeptidasesubstrat L-Cystin-di-β-naphthylamid, welches wie Oxytocin einen N-terminalen Halbcystinrest aufweist, durch Seren schwangerer Frauen rascher hydrolysiert wird als durch Normalseren. Im Verlaufe der Schwangerschaft nimmt die Fähigkeit des Serums, L-Cystin-di-β-naphthylamid zu spalten, parallel mit seiner Oxytocin spaltenden Aktivität zu. Diese Tatsache, sowie auch die Ähnlichkeit vieler Eigenschaften der Oxytocinase mit denen der Cystin-di-β-naphthylamid spaltenden Aminopeptidase machten eine Identität der beiden Enzyme sehr wahrscheinlich, so daß die chemische Methode zur Ermittlung der Aminopeptidaseaktivität im Schwangerenserum — wenn sie mit L-Cystin-di-β-naphthylamid durchgeführt wird — als Oxytocinasebestimmung angesprochen werden konnte[9].

Zur weiteren Klärung der Frage nach der Identität der beiden Fermente wurde in der vorliegenden Arbeit eine Reinigung der für das Serum schwangerer Frauen typischen, L-Cystin-di-β-naphthylamid spaltenden Aminopeptidase vorgenommen und das gereinigte Ferment auf einige seiner Eigenschaften untersucht.

Zur Verfolgung der Enzymaktivität während der Reinigung wurde stets L-Cystin-di-β-naphthylamid als Substrat verwendet. Die Bestimmung des bei der Inkubation der Aminopeptidase mit dem Substrat freiwerdenden β-Naphthylamins erfolgte nach *Green, Tsou, Bressler* und *Seligman*[10] unter Berücksichtigung der Modifikation von *Tuppy* und *Nesvadba*[8]. Abweichend von dieser Methode wurde Triäthanolamin-puffer (TRA) von pH 7,4 an Stelle von Veronalpuffer verwendet; außerdem setzten wir, um das Substrat in Ansätzen mit niedriger Proteinkonzentration besser in Lösung zu halten, Gummi arabicum zu, welches die Schutzkolloidwirkung der Serumproteine weitgehend ersetzte.

Auch durch die Anwendung organischer Lösungsmittel wurde versucht zu verhindern, daß das in Wasser schwer lösliche Cystin-di-β-naphthylamid während der Aktivitätsbestimmung zum Teil ausfällt. Am günstigsten erwies sich Methylcellosolve, in dem sich Cystin-di-β-naphthylamid gut löst. Die enzymatische Aktivität der Oxytocinase steigt um 15 bis 20%, wenn das Inkubationsgemisch 12,5% Methylcellosolve enthält. Höhere Konzentrationen des organischen Lösungsmittels bewirkten allerdings ein langsames Absinken

---

[8] *H. Tuppy* und *H. Nesvadba*, Mh. Chem. **88**, 977 (1957).

[9] *W. Müller-Hartburg, H. Nesvadba* und *H. Tuppy*, Arch. Gynäkol. **191**. 442 (1959).

[10] *M. N. Green, K. C. Tsou, R. Bressler* und *A. M. Seligman*, Arch, Biochem. Biophys. **57**, 458 (1955).

der Aktivität. Der Wirksamkeitsanstieg der Oxytocinase in Gegenwart geringer Mengen Methylcellosolve kann jedoch nicht allein auf der besseren Löslichkeit von Cystin-di-β-naphthylamid beruhen, da auch die Aktivität gegenüber L-Leucin-β-naphthylamid — dieses Substrat ist in Wasser relativ gut löslich und wird von der Oxytocinase rasch hydrolysiert[11] — um den gleichen Prozentsatz ansteigt. Außerdem wurde beobachtet, daß die kürzlich beschriebene kompetitive Hemmung der Oxytocinaseaktivität durch L-Cystinyl-di-L-tyrosinamid[12] in Anwesenheit von Metheylcellosolve verringert war.

Als weiterer bei der Bestimmung der Oxytocinaseaktivität zu berücksichtigender Faktor erwies sich der Einfluß von höheren Konzentrationen an Kohlensäure. Als wir versuchten, die Oxytocinaseaktivität in nur wenig verdünntem (90proz.) Schwangerenserum zu bestimmen, fanden wir überraschenderweise, daß aus Cystin-di-β-naphthylamid wie aus Leucin-β-naphthylamid nur sehr geringe Mengen β-Naphthylamin freigesetzt wurden. Dieses Ergebnis ließ darauf schließen, daß im Serum ein Stoff vorhanden ist, der in höheren Konzentrationen den Abbau der Aminopeptidasesubstrate hemmt. Dieser Stoff ist sowohl im Schwangeren- als auch im Nichtschwangerenserum vorhanden und hemmt nicht nur die Wirkung der Oxytocinase, sondern auch die der im Nichtschwangerenserum vorkommenden Aminopeptidase; daraus war zu entnehmen, daß der Hemmkörper nicht am Enzym, sondern eher am Substrat angreift. Weiters konnte gezeigt werden, daß der Hemmstoff dialysabel und glühbeständig und daher ein anorganischer Bestandteil des Serums ist. Bei systematischer Untersuchung der im Serum vorkommenden anorganischen Stoffe zeigten nur Bicarbonat und Carbonat eine hemmende Wirkung auf die Aminopeptidaseaktivität. Durch Zugabe zusätzlichen Bicarbonats zum Serum (unter strenger Kontrolle des pH) konnte die Spaltung der β-Naphthylamide vollständig verhindert werden, während umgekehrt durch Entfernung der Kohlensäure aus dem Serum durch Evakuieren die Aktivität in hohem Maße wiedergewonnen wurde (Abb. 1).

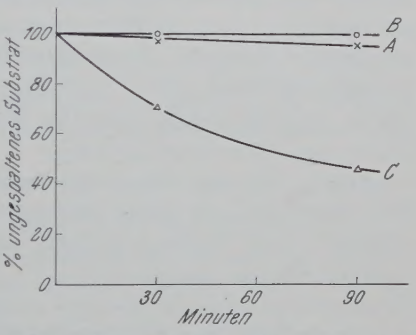


Abb. 1. Einfluß der HCO_3^--Konzentration auf die enzymatische Spaltung des L-Cystin-di-ß-naphthylamids
A. Spaltung in 90proz. Schwangerenserum
B. Spaltung in 90proz. Schwangerenserum nach Zusatz von 4,5 mg $NaHCO_3$/ml Serum
C. Spaltung in 90proz. Schwangerenserum nach teilweiser Entfernung der Kohlensäure

Als Mechanismus dieser Hemmung ist eine Umsetzung der Aminogruppen der Substrate mit CO_2 zu Carbaminsäurederivaten anzusehen. Diese Annahme hat zur Voraussetzung, daß ein beträchtlicher Teil der Aminogruppen beim pH des Serums (7,4) ungeladen vorliegt. Unseren Messungen zufolge liegt der pK-Wert der Aminogruppe des Leucin-β-naphthylamids bei etwa 7,5. Die pK-Werte der Aminogruppen des Cystin-di-β-naphthylamids konnten wegen der geringen Wasserlöslichkeit dieser Substanz nicht ermittelt werden, doch sind sie vermutlich noch niedriger als der pK-Wert von Leucin-β-naphthylamid. Die Annahme der Carbaminsäurebildung konnte durch papier-

[11] *E. Wintersberger* und *H. Tuppy*, Mh. Chem. **91**, 406 (1960).
[12] *E. Wintersberger, H. Tuppy* und *E. Stoklaska*, Mh. Chem. **91**, 577 (1960).

elektrophoretische Befunde erhärtet werden: bei pH 7,4 wandert Leucin-β-naphthylamid in CO_2-freiem 0,03 m Phosphatpuffer langsam zur Kathode, während sich die gleiche Substanz unter denselben Bedingungen in Gegenwart 0,03 m Bicarbonat deutlich zur Anode hin bewegt.

Zur Herstellung der gereinigten Oxytocinaselösung diente Retroplacentarserum als Ausgangsmaterial. Dieses wurde mit Ammonsulfat fraktioniert; die zwischen 40 und 60% Sättigung ausfallende Proteinfraktion enthielt das Enzym und wurde durch eine stufenweise Fällung mit Rivanol weiter angereichert. Der die Aktivität enthaltende Rivanolniederschlag wurde in Puffer gelöst und — nach Entfernung des überschüssigen Rivanols, sowie eines Teiles inaktiver Proteine durch Adsorption an Bentonit — auf einer Hydroxylapatitsäule chromatographiert. Eine Konzentrierung der gereinigten Oxytocinaselösung ließ sich durch Druckfiltration erreichen.

Die reinste nach dieser Methode erhaltene Enzymlösung war gegenüber Retroplacentarserum 4500fach angereichert (Tab. 1). Versuche, das Enzym durch Chromatographie auf DEAE-Cellulose noch weiter zu reinigen blieben erfolglos.

Tabelle 1. Reinigung der Serum-Oxytocinase

Reinigungsstufe	Volumen (ml)	mg Protein/ml Lösung	Aktivität (mg freigesetztes β-Naphthylamin/g Protein/Stde	Anreicherung	Aktivitätsausbeute (%)
Retroplacentarserum	1000	73	0,8	1	100
Ammonsulfatfällung	1000	20	1,8	2,3	63
Rivanolfällung und Behandlung mit Bentonit	68	22	13	16,2	34
Chromatographie auf Hydroxylapatit	24	0,025	3640	4500	3,8

Der Beweis, daß es sich bei der so gereinigten Aminopeptidase um die Oxytocinase des Schwangerenserums handelt, daß also auch das hochgereinigte Enzympräparat — wie Schwangerenserum — imstande ist, Oxytocin zu inaktivieren, wurde in einer früheren Arbeit erbracht[13].

[13] *E. Stoklaska* und *E. Wintersberger*, Arch. exper. Path. Pharmakol. **236**, 358 (1959).

Das gereinigte Ferment kann in 0,01 m TRA (pH 7,4) im Kühlschrank mehrere Wochen ohne nennenswerte Aktivitätseinbuße aufbewahrt werden. Ein 20 Min. langes Erhitzen auf 50° zerstört weniger als 10% der Aktivität, dagegen tritt bei pH-Werten unter 6 rasche Denaturierung ein. Durch Gefriertrocknung wird das Ferment vollständig inaktiviert.

Eine Bestimmung der Reinheit des Enzympräparates durch freie Elektrophorese oder mittels der Ultrazentrifuge konnte wegen der geringen Menge erhaltenen Ferments nicht durchgeführt werden, doch war es möglich, dieses auf Freiheit von Verunreinigung durch andere Aminopeptidasen zu prüfen. Wie an anderer Stelle beschrieben wurde[11], können im nichtfraktionierten Schwangerenserum nach einer Zonenelektrophorese in Stärkegel mittels L-Leucin-β-naphthylamid und Fast Garnet Salt GBC zwei Aminopeptidasen angefärbt werden, von denen eine die Oxytocinase ist. Die elektrophoretische Untersuchung der reinsten Enzymlösung zeigte nur mehr eine einzige Aminopeptidasebande, während diese in weniger hoch gereinigten, etwa 3000fach angereicherten Enzymlösungen öfters von einer schwachen, rascher wandernden Bande begleitet war.

Neuerdings ist es gelungen, die Oxytocinasebande nach der Stärkegel-Elektrophorese selektiv mit Cystin-di-β-naphthylamid und Fast Garnet Salt GBC in 50proz. Methylcellosolvelösung anzufärben. Bei Anwendung dieser Methode zeigten auch jene unreineren Enzymlösungen, die nach der Elektrophorese mit Leucin-β-naphthylamid zwei gefärbte Banden ergeben hatten, nur eine einzige, und zwar die langsamere und mit Leucin-β-naphthylamid äußerst intensiv angefärbte Aminopeptidasebande. Dieses Ergebnis spricht dafür, daß die als Verunreinigung vorhandene zweite Aminopeptidase im Gegensatz zur Oxytocinase nur L-Leucin-β-naphthylamid, nicht jedoch L-Cystin-di-β-naphthylamid zu spalten vermag, daß also die Aktivität der Enzymlösung gegenüber Substraten mit N-terminalem Halbcystinrest allein auf die Oxytocinase zurückgeht.

Unsere besten Oxytocinasepräparate spalten Leucin-β-naphthylamid etwa 11mal rascher als Cystin-di-β-naphthylamid, unreine Präparate jedoch noch rascher. Das Verhältnis der Enzymaktivität gegenüber den beiden Substraten ist stets dann erhöht, wenn die Oxytocinase von anderen, Leucin-β-naphthylamid spaltenden Aminopeptidasen begleitet ist, und kann daher als Maß für die Reinheit von Oxytocinasepräparaten dienen.

Für die Einheitlichkeit der hochgereinigten Oxytocinase spricht auch ein immunologisches Ergebnis: Ein Kaninchen-Antiserum gegen menschliches Schwangerenserum zeigte im Diffusionstest in Agar[14] mit reinster Enzymlösung eine einzige Präzipitinbande.

Es ist bekannt, daß die Oxytocinase in ihrer Wirkung gegenüber Oxytocin durch Komplexon gehemmt wird[15]. Auch der Abbau von Cystin-di-β-naphthylamid wie der von Leucin-β-naphthylamid ist in Gegenwart von Komplexon stark verlangsamt. Die Hemmung durch den Komplexbildner ist eine Zeitreaktion; die gleichmäßige Abnahme der Aktivität gegenüber L-Cystin-di-β-naphthylamid und L-Leucin-β-naphthylamid nach verschieden langer Vorinkubation mit Komplexon kann als weiterer

---

[14] *S. P. Halbert, L. Swick* und *C. Sonn*, J. Exper. Med. **101**, 557 (1955).
[15] *E. Werle* und *K. Semm*, Arch. Gynäkol. **187**, 449 (1956).

Hinweis auf die Reinheit der Enzymlösung dienen (Abb. 2). Die Hemmung erwies sich als reversibel; entfernte man den Komplexbildner durch Dialyse, so fand eine etwa 60proz. Reaktivierung der Oxytocinase statt. (Reversible Enzym-inaktivierungen durch Komplexon stehen in der Literatur nicht ohne Beispiel da[16]).

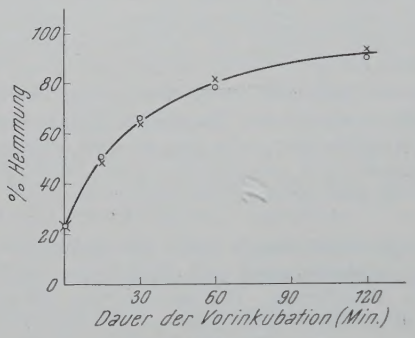


Abb. 2

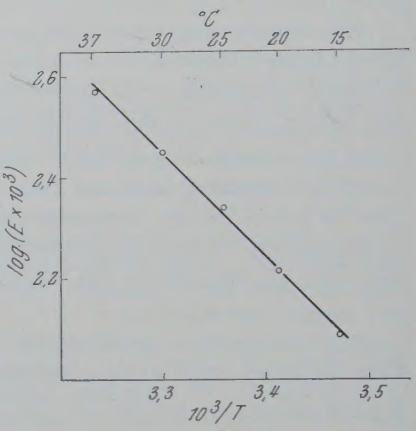


Abb. 3

Abb. 2. Hemmung der Spaltung des L-Cystin-di-ß-naphthylamids (o—o) und L-Leucin-ß-naphthylamids (x—x) durch gereinigte Oxytocinase nach Vorinkubation mit Komplexon bei 37°

Abb. 3. Temperaturabhängigkeit der Spaltung des L-Cystin-di-ß-naphthylamids durch Oxytocinase E = die nach Inkubation des Enzyms mit Substratüberschuß gemessene Extinktion bei 565 mμ. Sie ist der maximalen Geschwindigkeit der Enzymreaktion proportional

Ein Metall, dessen Entfernung durch Komplexon die Inaktivierung des Enzyms zur Folge haben könnte, wurde nicht gefunden. Alle von uns untersuchten zweiwertigen Metalle hemmten die Oxytocinase, nur Mg^{++} und Ca^{++} verhielten sich indifferent (Tab. 2). Fügte man

Tabelle 2. Hemmung der gereinigten Oxytocinase durch Metallionen in 10^{-3} m Konzentration

Metall	% Hemmung	Metall	% Hemmung	Metall	% Hemmung
Cu^{++}	100	Ni^{++}	83	Mn^{++}	15
Zn^{++}	100	Co^{++}	25	Mg^{++}	0
Pb^{++}	100	Fe^{++}	17	Ca^{++}	0

die Metalle zu einer nach Komplexoninaktivierung durch Dialyse wieder zum Teil reaktivierten Oxytocinaselösung, so zeigte sich derselbe Effekt: alle Metalle mit Ausnahme von Mg^{++} und Ca^{++} hemmten, letztere bewirkten keine weitere Erhöhung der Aktivität. Diese Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen von *Werle* und *Semm*[15], welche durch

[16] *S. Granick* und *D. Mauzerall*, J. biol. Chem. **232**, 1119 (1958).

Co^{++}, Mn^{++} oder Zn^{++} eine Reaktivierung der Oxytocinase nach Inaktivierung durch Komplexon erreichten, nicht überein. Andere Komplexbildner wie Citrat, Oxalat oder Pyrophosphat haben keinen Einfluß auf die Enzymaktivität; diese Tatsache spricht im Verein mit unseren Ergebnissen gegen das Vorhandensein eines für die enzymatische Aktivität essentiellen Metalles in der Oxytocinase.

Jodacetamid und Diisopropylfluorphosphat zeigten in 10^{-3} m Konzentration keine Wirkung auf die Oxytocinaseaktivität.

Die Abhängigkeit der Spaltung des L-Cystin-di-β-naphthylamids vom pH, von der Zeit, von der Enzym- und von der Substratkonzentration wurde bereits früher untersucht[8]. Abb. 3 zeigt ergänzend die Abhängigkeit der Substratspaltung von der Temperatur. Aus der Neigung der Geraden ergibt sich ein Wert der Aktivierungsenergie der enzymatischen Reaktion von 9300 cal/Mol.

Experimenteller Teil

Bestimmung der Oxytocinaseaktivität

Zur Bestimmung der Aminopeptidaseaktivität der Oxytocinase gegenüber L-Cystin-di-β-naphthylamid wurde eine Mischung von 2,0 ml 0,1 m Triäthanolamin-puffer (TRA) (pH 7,4), 0,5 ml einer 12proz. wäßr. Lösung von Gummi arabicum und 0,5 ml der Enzymlösung (bei höherer Anreicherung 0,1 ml Enzymlösung und 0,4 ml H_2O) hergestellt und 0,75 ml davon mit 0,25 ml der Substratlösung (13,5 mg L-Cystin-di-β-naphthylamid/10 ml 0,005 n HCl) 2 Stdn. bei 37° inkubiert. Für die Ermittlung der Aminopeptidaseaktivität gegenüber L-Leucin-β-naphthylamid war eine 5- bis 10mal stärkere Verdünnung der Enzymlösung erforderlich als oben angegeben wurde. Die Substratlösung enthielt 13,0 mg L-Leucin-β-naphthylamid/10 ml 0,005 n HCl. Die kolorimetrische Bestimmung des freigesetzten β-Naphthylamins erfolgte nach dem früher beschriebenen Verfahren[8].

Zur Ermittlung der Oxytocinaseaktivität in 12,5% Methylcellosolve enthaltender Lösung wurden die oben angegebenen Mengen der Substrate in 5 ml Methylcellosolve gelöst und mit 5 ml Wasser verdünnt. Zur Erreichung höherer Konzentrationen Methylcellosolve wurde das Substrat in 100% des organischen Lösungsmittels gelöst und der Mischung aus Puffer, Gummi arabicum und Enzym an Stelle von Wasser Methylcellosolve zugesetzt.

Bei der Untersuchung des Einflusses von Methylcellosolve auf die Hemmung der Oxytocinase durch L-Cystinyl-di-L-tyrosinamid wurde als Substrat eine Lösung von L-Cystin-di-β-naphthylamid in 50proz. Methylcellosolve eingesetzt. Von einer Mischung aus 2,0 ml 0,1 m TRA (pH 7,4), 0,5 ml 12proz. Gummi arabicum, 0,1 ml gereinigter Oxytocinaselösung, 0,15 ml Wasser und 0,25 ml einer wäßrigen Lösung des Hemmstoffes (8 mg Cystinyl-di-tyrosinamid · 2 HBr/ml H_2O) wurden 0,75 ml mit 0,25 ml der Substratlösung in üblicher Weise inkubiert. Betrug die Hemmung in wäßriger Lösung 70%, so sank sie in 12,5proz. Methylcellosolve auf 40% ab.

Die Proteinkonzentration in den Enzymlösungen (mg Protein/ml) wurde durch Ausmessung der Absorption bei 280 mμ und durch Multiplikation der Extinktionswerte (Beckman-Spektrophotometer, 1 cm Schichtdicke) mit dem Faktor 1,3 ermittelt (Umrechnungsfaktoren für verschiedene Pro-

teine liegen zwischen 0,5 und 1,8[17]). Vor der Ausmessung bei 280 mμ mußten die Enzymlösungen in der Regel mit Wasser verdünnt werden. Bei der Verdünnung von Serum (1:60) trat oft ein schwache Trübung auf, welche durch Zugabe eines Tropfens 0,1 m NaOH behoben werden konnte.

Reinigung der Oxytocinase

Als Ausgangsmaterial diente Retroplacentarserum, welches durch Zentrifugieren von Blutkörperchen befreit worden war. Zu 1000 ml Serum wurden 242 g festes Ammonsulfat (puriss.) unter gutem Rühren portionenweise zugegeben (40% Sättigung). Nach 10 Min. Rühren wurde der Niederschlag 1 Stde. bei 1000 × g und 0° abzentrifugiert und verworfen, die Lösung (1020 ml) mit 124 g Ammonsulfat auf 60% Sättigung gebracht und nach 10 Min. mit 30 g Hyflo-Supercel versetzt. Weitere 30 g Supercel wurden mit 150 ml einer 60% gesättigten Ammonsulfatlösung zu einem Brei angerührt, auf eine Glassinternutsche G 1 gebracht und schwach abgesaugt. Mit Hilfe dieser Filterschicht konnte der Proteinniederschlag unter schwachem Vakuum gut filtriert werden. Das klare Filtrat wurde verworfen, der Filterkuchen in 300 ml Wasser aufgeschlämmt, vom Hyflo-Supercel durch Zentrifugieren befreit und die Kieselgur zweimal in der Zentrifuge mit je 100 ml Wasser gewaschen. Die vereinigten überstehenden Lösungen wurden über Nacht gegen fließendes Leitungswasser und einen Tag lang gegen destill. Wasser dialysiert.

Nach der Dialyse wurde die Lösung mit 200 ml 0,1 m TRA (pH 7,4) versetzt und mit destill. Wasser auf 1000 ml verdünnt. Unter gutem Rühren erfolgte dann ein Zusatz von 200 ml einer 0,5proz. wäßrigen Lösung von Rivanol (2-Äthoxy-6,9-diamino-acridinlactat, Farbwerke Hoechst). Der entstandene Niederschlag wurde 10 Min. bei 1000 × g abzentrifugiert und verworfen, die Lösung mit weiteren 200 ml Rivanollösung gefällt. Nach kurzem Stehen hatte sich ein öliger Niederschlag abgesetzt, der sich nach Abgießen des Überstandes in 50 ml 0,2 m Phosphatpuffer (pH 6,0) löste. Die Lösung wurde mit 50 ml Wasser verdünnt und zur Entfernung des Rivanols sowie eines Teiles inaktiver Proteine mit 10 g Bentonit USP behandelt. Das Adsorbens wurde bei 2500 × g abzentrifugiert und die überstehende Lösung ein zweites Mal mit 10 g Bentonit gut gerührt. Zur Entfernung des Bentonits mußte diesmal 20 Min. bei 2500 × g zentrifugiert werden. Die Lösung (68 ml) wurde mit 0,1 m NaOH auf pH 7,4 gebracht und gegen 0,01 m TRA (pH 7,4) dialysiert.

Für die folgende Chromatographie wurde Hydroxylapatit nach *Tiselius, Hjerten* und *Levin*[18] hergestellt, wobei an Stelle des Phosphatpuffers von pH 6,8 ein solcher von pH 7,4 Verwendung fand. Auf eine mit 0,01 m TRA (pH 7,4) gründlich gewaschene Hydroxylapatitsäule 4 × 45 cm konnten 68 ml der Enzymlösung nach der Bentonitbehandlung ohne Überladung der Säule aufgetragen werden. Zum Entwickeln diente ebenfalls 0,01 m TRA (pH 7,4). Die Durchflußgeschwindigkeit wurde auf 20 ml/Stde. gedrosselt und Fraktionen zu 8 ml mittels eines Fraktionssammlers aufgefangen. Die einzelnen Fraktionen wurden durch direkte Ausmessung der Extinktion bei 280 mμ auf ihren Proteingehalt untersucht. Die ersten drei proteinhaltigen

[17] *J. B. Neilands* und *P. K. Stumpf*: „Outlines of Enzym Chemistry", John Wiley and Sons, Inc. N. Y.

[18] *A. Tiselius, S. Hjerten* und *Ö. Levin*, Arch. Biochem. Biophys. **65**, 132 (1956).

Fraktionen (24 ml) enthielten 11% der chromatographierten Oxytocinase in reinster Form, 4500fach angereichert (die Extinktion bei 280 mμ betrug in diesen Fraktionen nur 0,020); es folgten vier bis fünf weitere Fraktionen (36 ml, mit 32% der eingesetzten Aktivität), in welchen das Enzym etwa 3000fach angereichert vorlag. Bei Wiederholung der Chromatographie mit weniger hochgereinigten Fraktionen konnte in manchen Fällen eine weitere Reinigung erzielt werden.

Die bei der Chromatographie erhaltenen Enzymlösungen wurden durch Druckfiltration (Ultrafilter Lsg. 60 der Membranfilter-Gesellschaft Göttingen) unter Stickstoffdruck auf $^1/_3$ bis $^1/_5$ des ursprünglichen Volumens konzentriert und mit 0,1 m TRA auf pH 7,4 eingestellt.

Inaktivierung der Oxytocinase durch Komplexon

43,8 mg Komplexon II (Äthylendiamintetraessigsäure) wurden in 10 ml 0,1 m TRA (pH 7,4) aufgeschlämmt, durch Zusatz von n NaOH bis zu einem pH von 7,4 gelöst und mit Puffer auf 15 ml verdünnt. Zu je 2 ml dieser Lösung wurden 0,5 ml 12proz. Gummi arabicum und bei Verwendung von Cystin-di-β-naphthylamid als Substrat 0,05 ml Oxytocinaselösung und 0,45 ml H_2O, bei Verwendung von Leucin-β-naphthylamid als Substrat 0,01 ml Oxytocinaselösung und 0,49 ml H_2O gefügt. Je 0,75 ml dieser Mischungen wurden bei 37° inkubiert. Nach 0, 15, 30, 60 und 120 Min. wurde die Vorinkubation durch Zugabe von 0,25 ml Substratlösung beendet. Dann wurde 2 Stdn. bei 37° mit dem Substrat inkubiert; die weitere Behandlung entsprach der üblichen Aktivitätsbestimmung. Die Konzentration an Komplexon war während der Vorinkubation $6{,}7 \cdot 10^{-3}$ m, während der Inkubation mit dem Substrat $5 \cdot 10^{-3}$ m. In Abb. 2 ist die Abnahme der Aktivität in Abhängigkeit von der Dauer der Vorinkubation aufgetragen. Ohne Vorinkubation betrug die Aktivität sowohl gegenüber Cystin-di-β-naphthylamid als auch gegenüber Leucin-β-naphthylamid in Gegenwart von $5 \cdot 10^{-3}$ m Komplexon 76% der in Abwesenheit des Komplexbildners gemessenen. Für Versuche, die durch Komplexon inaktivierte Oxytocinase durch Dialyse zu reaktivieren, wurden 29,3 mg Komplexon II in wenig n NaOH gelöst, mit 0,1 m TRA auf 9,5 ml verdünnt und auf pH 7,4 eingestellt. Nach Zusatz von 0,5 ml Oxytocinaselösung wurde 2 Stdn. bei 37° inkubiert. Etwa 5 ml der Mischung wurden dann gegen einen mit bidestill. Wasser hergestellten 0,1 m TRA-Puffer (pH 7,4) dialysiert. Für die Aktivitätsbestimmung wurden 2 ml der dialysierten Lösungen mit 0,5 ml 12proz. Gummi arabicum und 0,5 ml H_2O versetzt, und 0,75 ml davon mit 0,25 ml Cystin-di-β-naphthylamidlösung wie üblich inkubiert.

Immunisierung eines Kaninchens mit Schwangerenserum und mit gereinigter Oxytocinaselösung

Je 0,5 ml steriles Schwangerenserum wurde 6mal in Abständen von 2 Tagen in die Ohrvene eines Kaninchens injiziert. Nach 10 Tagen wurde diese Prozedur ein zweitesmal, nach abermals 10 Tagen ein drittesmal wiederholt. 6 Tage nach der letzten Injektion erfolgte die Blutabnahme. Das Serum zeigte mit gereinigter Oxytocinaselösung im *Ouchterlony*-Diffusionstest in Agar keine Präcipitinbande. Dasselbe Kaninchen wurde daher mit gereinigter Oxytocinaselösung in folgender Weise nachimmunisiert: 2,0 ml gereinigte Oxytocinaselösung wurden mit der gleichen Menge inkomplettem *Freund*schen Adjuvans emulgiert und 2 ml der Emulsion sub-

cutan, 2 ml intraperitoneal im Abstand von 8 Tagen injiziert. Die Blutabnahme erfolgte 1 Monat nach der ersten Injektion. Dieses Antiserum ergab mit hochgereinigter Oxytocinaselösung eine einzige Präcipitinbande.

Abhängigkeit der Spaltung von L-Cystin-di-β-naphthylamid durch Oxytocinase von der HCO_3^--Konzentration

I. Bestimmung der Oxytocinaseaktivität in 90proz. Serum

Hochschwangerenserum wurde auf genau pH 7,4 eingestellt und 3,0 ml mit 0,33 ml einer Cystin-di-β-naphthylamidlösung (252 γ/ml) bei 37° inkubiert. (Die Konzentration der Substrate wurde so gewählt, daß nach 100proz. Spaltung derselben bei der kolorimetrischen Bestimmung des freigesetzten β-Naphthylamins eine Extinktion von 0,100 gemessen würde.) Nach 0, 30 und 90 Min. wurden je 1,0 ml entnommen, mit 1,0 ml Trichloressigsäure versetzt und zentrifugiert. 1,0 ml der überstehenden Lösung diente zur kolorimetrischen Bestimmung des β-Naphthylamins.

Versuche mit Leucin-β-naphthylamid wurden in gleicher Weise durchgeführt; die Konzentration der Substratlösung betrug 131 γ/ml. Von diesem Substrat wurden in 90 Min. nur 2% der erwarteten Menge β-Naphthylamin abgespalten.

II. Einfluß zusätzlichen Bicarbonats auf die Aktivitätsbestimmung in 90proz. Serum

6,0 ml Hochschwangerenserum wurden mit 27 mg $NaHCO_3$ versetzt und auf pH 7,4 gebracht. 3,0 ml wurden sodann mit 0,33 ml Cystin-di-β-naphthylamidlösung bei 37° inkubiert. Nach 0, 30 und 90 Min. wurde je 1,0 ml entnommen und auf oben angegebene Weise weiterbehandelt.

III. Bestimmung der Oxytocinaseaktivität in 90proz. Serum nach teilweiser Entfernung der Kohlensäure durch Evakuieren

Hochschwangerenserum wurde auf pH 6,0 gebracht, durch längeres Anlegen eines Vakuums entgast und wieder auf pH 7,4 eingestellt. 3,0 ml wurden sodann mit 0,33 ml Cystin-di-β-naphthylamidlösung bei 37° inkubiert. Nach 0, 30 und 90 Min. wurde je 1,0 ml entnommen und in oben angegebener Weise weiterbehandelt. Das Ergebnis der Versuche I, II und III ist aus Abb. 1 zu ersehen.

Der Rockefeller-Foundation danken wir für Unterstützung, die dieser Arbeit zugute gekommen ist.

Herrn Dr. *W. Müller-Hartburg*, II. Universitäts-Frauenklinik Wien, sind wir für Schwangeren- und Retroplacentarseren, Herrn Dr. *O. Förster*, Institut für Allgemeine und Experimentelle Pathologie der Universität Wien, für die Herstellung eines Antiserums, Frau *Astrid Menz* für wertvolle Hilfe zu Dank verpflichtet.

Zur Kenntnis der Benzofurancarbonsäuren

Von

J. Derkosch und **Inge Specht**

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Wien

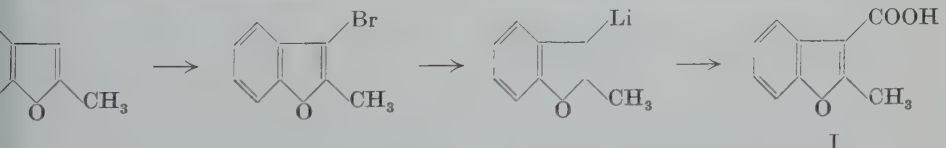
Mit 2 Abbildungen

(Eingegangen am 19. September 1960)

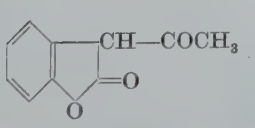
Es wird gezeigt, daß einer von *Pfeiffer* und *Enders* dargestellten Verbindung (III) $C_8H_8O_3$, der sie die Stuktur einer 2-Methyl-benzofuran-3-carbonsäure (I) zuschrieben, nicht diese Struktur, sondern jene eines 2-Oxo-cumaran-3-äthenols (III b) zukommt.

Im Verlaufe unserer Arbeiten über die IR-Spektren von Derivaten des Cumarons, über die wir in Bälde an anderer Stelle ausführlich berichten werden, erwies sich das IR-Spektrum einer 2-Alkylbenzofuran-3-carbonsäure als wesentlich. In der Literatur finden sich über die einfachste Säure dieser Verbindungsklasse, die 2-Methyl-benzofuran-3-carbonsäure, widersprechende Angaben.

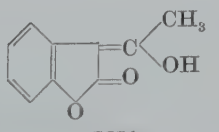
Pfeiffer und *Enders*[1] beschrieben die Synthese einer Verbindung III mit dem Schmp. 135—136°, für die sich die Konstitution einer 2-Methyl-benzofuran-3-carbonsäure I annahmen. *Geissman* und *Armen*[2] haben die



I



III a



III b

[1] *P. Pfeiffer* und *E. Enders*, Ber. dtsch. chem. Ges. **84**, 247 (1951).

[2] *T. A. Geissman* und *A. Armen*, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 1623 (1955).

Säure I in sehr übersichtlicher Weise synthetisiert und geben als deren Schmp. 190—191° an. Sie verweisen auch bereits auf eine mögliche Umlagerung im Verlaufe der *Pfeiffer*schen Synthese und diskutieren zwei Strukturen für die Verbindung III, eine Ketoform III a und eine Enolform III b.

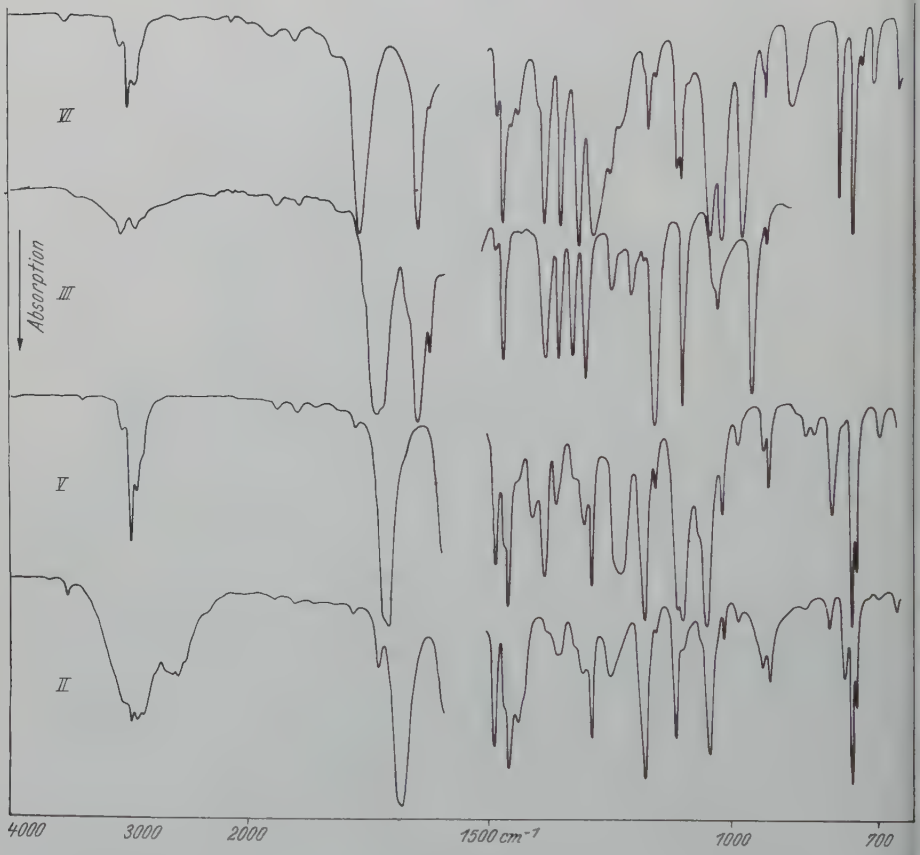
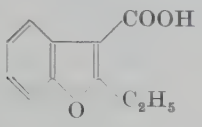


Abb. 1

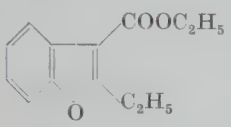
Die homologe 2-Äthyl-benzofuran-3-carbonsäure II wurde nach *Bisagni, Buu-Hoï* und *Royer*[3] für vergleichende Untersuchungen hergestellt. Mit der Säure I haben wir uns im folgenden nicht befaßt. Weiters haben wir die Diazoäthaneinwirkungsprodukte von II und III (mit V bzw. unter Vorwegnahme unserer im folgenden gewonnenen Ergebnisse mit VI bezeichnet) dargestellt und untersucht.

[3] *M. Bisagni, Ng. Ph. Buu-Hoï* und *R. Royer*, J. Chem. Soc. [London] **1955**, 3688.

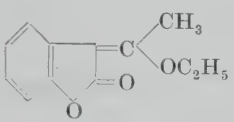
Die IR-Spektren sind in Abb. 1 in Form ihrer Lösungsspektren (CCl_4 und CS_2) wiedergegeben. Wegen der Schwerlöslichkeit von III ist der längerwellige Bereich dieses Spektrums in Lösung nicht zugänglich.



II



V



VI

Erwartungsgemäß zeigt die Verbindung II als Carbonsäure um 2600 cm^{-1} eine breite Bande, das Spektrum der Verbindung III hingegen nur eine breite, ziemlich schwache Bande, welche den CH-Absorptionen um 3000 cm^{-1} überlagert ist. Diese schwache Bande ist einer stark assoziierten OH-Gruppe zuzuordnen, wobei vorläufig eine Carboxylgruppe nicht völlig ausgeschlossen sei. Im Gebiet der Doppelbindungsschwingungen und im Fingerprintgebiet unterscheiden sich jedoch die Spektren der Verbindungen II und III erheblich.

Während die Säure II eine starke CO-Absorption bei 1728 cm^{-1} aufweist, ist eine solche in III bei 1683 cm^{-1} zu erkennen. Weiters fällt auf, daß die starke Bande von 1642 cm^{-1} (in III) bei Verbindung II fehlt. Die deutlichen Unterschiede im Fingerprintgebiet sind der Abbildung ohne weiters zu entnehmen. Es ist auszuschließen, daß bei homologen Verbindungen solche Unterschiede auftreten können. Keines der von uns in einem anderen Zusammenhang untersuchten Cumaronderivate zeigt eine intensive Bande um 1640 cm^{-1}. Der Verbindung III kann daher nicht die Struktur der Säure I zukommen. Ähnliche Unterschiede sind im Doppelbindungsgebiet der Äthylderivate V und VI zu beobachten. Der aus der Säure II gebildete Ester V (Schmp. 34—34,5°) zeigt eine befriedigende Lage der Ester-CO-Bande bei 1710 cm^{-1} und keine Absorption um 1640 cm^{-1}, während die Verbindung VI mit dem Schmp. 128—129,5° zwei intensive Banden bei 1768 und 1639 cm^{-1} zeigt.

Analoge Verhältnisse bezüglich der Strukturzusammenhänge finden sich bei den in Äthanol gemessenen UV-Spektren, die in Abb. 2 wiedergegeben sind.

Das Spektrum der Säure II ist erwartungsgemäß dem des Benzofurans[4] sehr ähnlich, aber verschieden von dem der Verbindung III. Die UV-Spektren der Äthylderivate V und VI unterscheiden sich von jenen der Stammverbindungen II bzw. III jeweils nur wenig, ja die Spektren von II und V ähneln einander so sehr, daß von einer getrennten Wiedergabe in der Abbildung abzusehen war. Wie gesagt, ähneln einander auch

[4] *R. A. Friedel* und *M. Orchin*, Ultraviolet Spectra of Aromatic Compounds, New York: John Willey & Sons Inc., 1951.

die Spektren von III und VI, jedoch sind die Unterschiede besonders im langwelligen Hauptmaximum zu groß, um eine Beziehung Säure/Ester bei den Verbindungen III und VI annehmen zu können. Schließlich sind die Unterschiede der Spektren von II und III — und dies gilt für die UV-Spektren noch mehr als für die IR-Spektren — zu groß, um von homologen

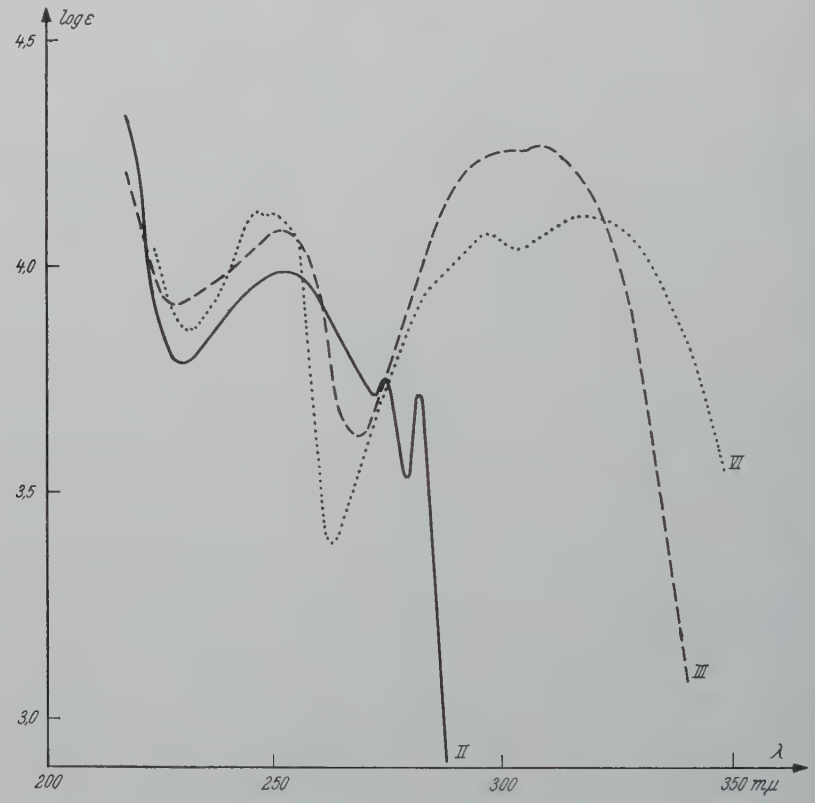


Abb. 2

Verbindungen II und III sprechen zu können, ein weiterer Beweis dafür, daß I und III nicht identisch sind.

Wie bereits erwähnt, stellen *Geissman* und *Armen* für die *Pfeiffer*sche Substanz III zwei Strukturen III a und III b zur Diskussion. Die von ihnen beobachtete tiefblaue $FeCl_3$-Reaktion von III spricht wie die von uns beobachtete positive Jodoformreaktion auch gegen die Annahme einer Carboxylgruppe und ist mit der Enolstruktur III b weit eher verständlich. Die Tatsache, daß die Verbindung III mit Diazoäthan eine glatte Umsetzung ergibt, macht die Enolform III b für sie wahrscheinlicher als die Ketoform III a. Zudem wäre im IR-Spektrum

von III a die Frequenz eines β,γ-ungesättigten γ-Lactons um 1800 cm^{-1} neben einer normalen Ketonbande um 1720 cm^{-1} zu erwarten. Tatsächlich gefunden wird eine intensive Bande bei 1728 cm^{-1} in III bzw. 1768 cm^{-1} für VI. Diese beiden Frequenzen können mit der Annahme eines α,β′-β,γ-ungesättigten γ-Lactons befriedigend gedeutet werden. Da Vergleichssubstanzen völlig fehlen, kann die C=O-Frequenz eines solchen Lactons nur geschätzt werden. Nun zeigen γ-Lactone eine Carbonylabsorption bei 1760—1780 cm^{-1}; bei α,β-Konjugation wird diese Frequenz um etwa 20 cm^{-1} erniedrigt, bei β,γ-ständigen Doppelbindungen um etwa den gleichen Betrag erhöht[5]. Es ist daher anzunehmen, daß α, β′-β, γ-ungesättigte γ-Lactone etwa im Bereich gesättigter γ-Lactone absorbieren. Diese Überlegungen stimmen gut auf die C=O-Frequenz des Äthers VI, während in der freien Enolform III b durch die intramolekulare Brückenbindung die Carbonylfrequenz des ungesättigten γ-Lactons auf 1728 cm^{-1} erniedrigt wird, ein Effekt, wie er bei β-Hydroxyestern in dieser Größe und Richtung zu erwarten ist[5].

Die intensive Bande bei 1642 (III) bzw. 1639 cm^{-1} in VI ist weit eher einer exocyclischen C=C-Bindung als einer aromatischen zuzuschreiben. Keines der von uns untersuchten Cumaronderivate zeigt eine so hoch liegende aromatische C=C-Frequenz solcher Intensität. Sie ist daher der Lage und Intensität nach als die zum Lacton CO konjugierte exocyclische C=C anzusprechen.

Schließlich ist vorausgreifend zu erwähnen, daß wir eine gut lagekonstante Bande bei ca. 1175 cm^{-1} als charakteristisch für Cumarone ansehen. Diese Bande fehlt in III und VI. Diesem Befund kann aber keine große Bedeutung beigemessen werden, da im weiteren Bereich dieser Bande selbstverständlich die C—O—C von Estern bzw. Lactonen zu erwarten ist.

Aus all diesen Befunden folgt, daß der Verbindung III die Struktur des Enols III b zugeschrieben werden muß.

Herrn Prof. *Stetter*, Aachen, möchten wir für die freundliche Überlassung einer Probe der *Pfeiffer*schen Substanz danken.

---

[5] *L. J. Bellamy,* Ultrarotspektrum und chemische Konstitution, Darmstadt: Steinkopff-Verlag 1955.

Über die Synthese des 6-Chlor-hexahydrophenthiazin-9-dioxyds

Von

O. Hromatka, E. Flieder und J. Augl

Aus der Abteilung für Technische Chemie am Anorganisch- und Physikalisch-Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 2. September 1960)

Die Synthese des 6-Chlor-hexahydrophenthiazin-9-dioxyds wurde über die Zwischenstufen 2-Chlorcyclohexyl-o-nitro-p-chlorphenyl-sulfid, 2-Chlorcyclohexyl-o-nitro-p-chlorphenyl-sulfon, 2-Chlorcyclohexyl-o-amino-p-chlorphenyl-sulfon durch thermische Cyclisierung letzterer Verbindung durchgeführt. Außerdem wurden 2-Chlorcyclohexyl-o-amino-p-chlorphenyl-sulfoxyd und 2-Chlorcyclohexyl-o-hydroxylamino-p-chlorphenyl-sulfon hergestellt.

In einer früheren Arbeit[1] wurde über die Darstellung des Hexahydrophenthiazin-9-dioxyds als des ersten Vertreters der Verbindungen mit dem Ringsystem des Hexahydrophenthiazins berichtet. Wegen der Patentanmeldung des Verfahrens[2] hatten wir die Aufgabe, auch Substitutionsprodukte herzustellen.

Für die Herstellung des 6-Chlor-hexahydrophenthiazin-9-dioxyds I diente das nach *Blanksma*[3] erhaltene 4,4′-Dichlor-2,2′-dinitro-diphenyldisulfid, das durch Chlorierung in o-Nitro-p-chlorphenyl-schwefelchlorid verwandelt wurde[4].

Die Umsetzung letzterer Verbindung mit Cyclohexen lieferte 2-Chlorcyclohexyl-o-nitro-p-chlorphenyl-sulfid. Zur Oxydation des Sulfids zum entsprechenden Sulfon ist ein drei- bis vierfacher Überschuß H_2O_2 und längeres Erhitzen der Eisessiglösung am Wasserbad erforderlich. Bei Anwendung eines geringeren H_2O_2-Überschusses kann das Sulfoxyd, allerdings in geringerer Ausbeute, isoliert werden.

---

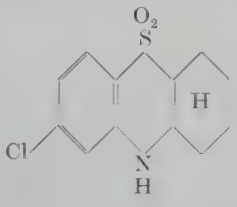
[1] *O. Hromatka, J. Augl* und *K. Wiltschke*, Mh. Chem. **89**, 418 (1958).

[2] Chemische Fabrik Promonta G. m. b. H. Hamburg, deutsche Patentanmldg. C 16853 IV b/12 p vom 16. 5. 1958.

[3] *M. S. S. Blanksma*, Rec. trav. chim. Pays-Bas, **20**, 131 (1901).

[4] *M. H. Hubacher, L. F. Fieser* und *D. J. Potter*, Org. Synth. **15**, 45.

Bei der katalytischen Hydrierung des 2-Chlorcyclohexyl-o-nitro-p-chlorphenyl-sulfons mit Pd-Kohle erfolgt die Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff unter Bildung des 2-Chlorcyclohexyl-o-hydroxylamino-p-chlorphenyl-sulfids sehr rasch, auch unter einem Überdruck von nur wenigen Zentimeter Quecksilber. Die weitere Hydrierung zum Amin erfordert in diesem Falle sehr lange Zeit. Wesentlich schneller gelingt die Darstellung des Amins im Autoklaven bei ca. 95 atü und 70°. Beim Ringschluß durch thermische Abspaltung von HCl aus letzterer Verbindung wurde das Fortschreiten der Reaktion mittels Titration des im N_2-Strom übergegangenen HCl-Gases verfolgt. Nach starker Verlangsamung der HCl-Entwicklung (ca. 0,5 Mol Umsatz) wurde unterbrochen.



I

Trotz der theoretischen Möglichkeit der Bildung stereoisomerer Konformationen wurde nur ein einziges 6-Chlor-hexahydrophenthiazin-9-dioxyd isoliert. Es war auch zu erwarten, daß, auf Grund der vorangegangenen stereospezifischen Addition von o-Nitro-p-chlorphenyl-schwefelchlorid an Cyclohexen, ein einheitliches Endprodukt entstehen muß.

Experimenteller Teil

2-Chlorcyclohexyl-o-nitro-p-chlorphenyl-sulfid

10,0 g o-Nitro-p-chlorphenyl-schwefelchlorid wurden mit 20 ml Cyclohexen (6facher Überschuß) und 20 ml Äthylenchlorid 2½ Stdn. unter Rückfluß gekocht. Der Überschuß an Cyclohexen und Äthylenchlorid wurde bei vermindertem Druck abdestilliert. Nach Aufnehmen mit wenig Äthanol konnte der ölige Rückstand zum Kristallisieren gebracht werden. Die Ausbeuten bei den einzelnen Versuchen schwankten zwischen 73 und 88% d. Th. Aus Äthanol umkristallisiert erhielt man gelbe Kristalle vom Schmp. 82—83°.

$C_{12}H_{13}Cl_2NO_2S$. Ber. C 47,07, H 4,28, N 4,57.
Gef. C 47,27, H 4,28, N 4,66.

2-Chlorcyclohexyl-o-nitro-p-chlorphenyl-sulfon

33,4 g 2-Chlorcyclohexyl-o-nitro-p-chlorphenyl-sulfid wurden bei Siedehitze in 100 ml Eisessig gelöst. Hierauf wurden bei Wasserbadtemp. langsam 40 ml 29proz. H_2O_2 zugetropft, wobei sich die anfangs dunkel gefärbte Lösung aufhellte. Nach 30 Min. wurden neuerdings 40 ml 29proz. H_2O_2 zugetropft. Es schied sich ein gelbliches Öl ab, das sich nach Zugabe von 100 ml Eisessig löste. Die Lösung wurde 4 Stdn. auf Wasserbadtemp. gehalten. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde

mit 70 ml Äthanol versetzt, wobei der Rückstand auskristallisierte. Aus Äthanol erhielt man 34,9 g weiße Kristalle vom Schmp. 99—100,5°. Aus den alkalisch gemachten Mutterlaugen konnten nach Umkristallisation noch 0,9 g dieser Substanz erhalten werden. Gesamtausb.: 96% d. Th. Zur Reinigung wurde das Produkt noch bei 150 –155° und 10 $^{-3}$ Torr destilliert. Schmp.: 100—101°.

$C_{12}H_{13}Cl_2NO_4S$. Ber. C 42,61, H 3,87, Cl 20,97.
Gef. C 42,77, H 3,86, Cl 21,04.

2-Chlorcyclohexyl-o-nitro-p-chlorphenyl-sulfoxyd

Nimmt man nicht, wie bei der Darstellung des Sulfons angegeben, einen 3- bis 4fachen Überschuß an H_2O_2, sondern nur 10% Überschuß (ber. für die Sulfonbildung) H_2O_2, so erhält man nicht dieses, sondern das Sulfoxyd, welches sich aber durch weitere Oxydation mit H_2O_2 leicht zum Sulfon oxydieren läßt.

5,0 g 2-Chlorcyclohexyl-o-nitro-p-chlorphenyl-sulfid wurden in 50 ml Eisessig gelöst und bei Rückflußtemp. mit 6,0 g 29proz. H_2O_2 tropfenweise versetzt. Nach 3 Stdn. Erhitzen unter Rückfluß wurde die Lösung in 300 ml Wasser gegossen und mit NaOH versetzt, wobei sich ein zähes Öl abschied. Dieses wurde nach Abdekantieren der wäßrigen Lösung in wenig heißem Äthanol aufgenommen und von einer geringen Menge unlöslichen Rückstands filtriert. Aus der alkohol. Lösung schieden sich 2,0 g Kristalle ab, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol gelbliche Plättchen vom Schmp. 143—145° gaben. Zur weiteren Reinigung wurden 0,05 g auf Al_2O_3 mit einem Petroläther-Äthergemisch (3:1) chromatographiert. Am oberen Ende der Kolonne blieb eine schmale braune Zone. Eine zweite gelbe Zone wurde mit Methanol-Äther (3:1) extrahiert. Das nochmals aus n-Hexan umkristallisierte Produkt schmolz bei 142—144°. Die Analysen lassen vermuten, daß die Substanz noch nicht ganz rein ist.

$C_{12}H_{13}Cl_2NO_3S$. Ber. C 44,73, H 4,07, Cl 22,01.
Gef. C 45,03, H 4,14, Cl 21,99.

2-Chlorcyclohexyl-o-hydroxylamino-p-chlorphenyl-sulfon

1,9 g 2-Chlorcyclohexyl-o-nitro-p-chlorphenyl-sulfon wurden in 70 ml absol. Äthanol suspendiert, mit 0,5 g Pd-Kohle in 50 ml absol. Äthanol versetzt und unter geringem Überdruck hydriert. Innerhalb von 15 Min. wurden 225 ml H_2 (ca. 2 Mol) aufgenommen. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde das Lösungsmittel auf schwach erwärmtem Wasserbad im Vak. abgedampft. Der Rückstand kristallisierte. Die Dampfphase über den Kristallen reagierte mit feuchtem pH-Papier sauer, was auf eine partielle Abspaltung von HCl schließen läßt. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Benzol erhielt man 1,4 g Kristalle (77% d. Th.) vom Schmp. 149—151°.

$C_{12}H_{15}Cl_2NO_3S$. Ber. C 44,45, H 4,66, Cl 21,87.
Gef. C 45,06, H 4,70, Cl 21,90.

2-Chlorcyclohexyl-o-amino-p-chlorphenyl-sulfon

9,4 g 2-Chlorcyclohexyl-o-nitro-p-chlorphenyl-sulfon wurden in 250 ml absol. Äthanol mit Pd-Kohle unter einem Wasserstoffüberdruck von 95 Atm hydriert. Unter ständigem Rühren wurde auf 85° erhitzt und 3 Stdn. auf dieser Temp. gehalten. Die Aufarbeitung erfolgte wie beim entsprechenden

Hydroxylamin beschrieben. Aus dem grünlichgelben Öl erhielt man 7,6 g Kristalle (88% d. Th.). Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus wenig Isoamylalkohol und anschließend aus Hexan erhielt man Kristalle vom Schmp. 94—96°.

$C_{12}H_{15}Cl_2NO_2S$. Ber. C 46,76, H 4,91, Cl 23,00.
Gef. C 46,58, H 5,09, Cl 23,08.

6-Chlor-hexahydrophenthiazin-9-dioxyd (I)

Unter Durchleiten von N_2 und ständigem Rühren wurden in einem Dreihalskolben 4,75 g 2-Chlorcyclohexyl-o-amino-p-chlorphenyl-sulfon im Ölbad auf ca. 235° erhitzt. Das mit dem Stickstoff übergeführte HCl wurde in eine Vorlage geleitet und durch Titration mit 0,1 n NaOH der Ablauf der Reaktion verfolgt. Nachdem etwa die halbe ber. Menge an HCl übergegangen war, verlangsamte sich die Reaktion stark, weshalb unterbrochen wurde. Der dunkle gepulverte Schmelzkuchen wurde bei 200—210° und 0,001 Torr im Kugelrohr destilliert. Aus Äthanol erhielt man 0,7 g (16,8% d. Th.). Nach Sublimation im Hochvak. und abermaligem Umkristallisieren war der Schmp. 207—208°.

$C_{12}H_{14}ClNO_2S$. Ber. C 53,03, H 5,19, Cl 13,05.
Gef. C 53,34, H 5,34, Cl 13,11.

IR-Spektrum, eingepreßt in KBr: eine einzige ν-NH-Bande bei 3350 cm^{-1}. Die Lage dieser Bande ist identisch mit der der unsubstituierten Verbindung.

Sämtliche Analysen wurden von Herrn *J. Zak* im Mikroanalytischen Laboratorium am Anorganisch- und Physikalischen Chemischen Institut der Universität Wien ausgeführt.

Herrn Dr. *Derkosch* (Organisch-Chemisches Institut der Universität Wien) danken wir für die Diskussion der IR-Spektren.

Der Chemischen Fabrik Promonta G.m.b.H., Hamburg danken wir für die Förderung dieser Arbeit.

Darstellung von „Oktacalciumphosphat" (Tetracalciumhydrogentrisphosphat) durch homogene Kristallisation

Von

H. Newesely*

Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 10. September 1960)

Es wird eine Methode zur Darstellung von „Oktacalciumphosphat" in Kristallen von ca. 1 mm Länge mittels homogener Kristallisation aus gepufferter Lösung durch Temperaturerhöhung beschrieben; die Grenzbedingungen von pH und Temperatur werden angegeben. Der Einfluß von Beimengungen wird untersucht, wobei schon sehr kleine Fluoridmengen die Bildung von Apatit an Stelle von Oktacalciumphosphat begünstigen.

Zwar wurde Oktacalciumphosphat $Ca_4H(PO_4)_3 \cdot 2\,H_2O$ durch Untersuchungen aus der letzten Zeit als sicher existierend nachgewiesen[1], doch bereitete die Reindarstellung der Verbindung erhebliche Schwierigkeiten, weil sie nur durch partielle Hydrolyse von Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat-Kristallen in heterogener Reaktion zugänglich war[2]. Dieses Verfahren ist daher für präparative Zwecke kaum geeignet.

Calciumphosphatfällungen aus neutralen wäßrigen Lösungen bestehen zwar hauptsächlich aus Oktacalciumphosphat, sind jedoch meist durch Hydroxylapatit und Adsorption von Phosphationen verunreinigt. Die Kenntnis sowohl der für eine Kristallisation aus homogener Lösung günstigen Bedingungen als auch der störenden Effekte ist nicht nur von präparativem Interesse, sondern bietet zugleich Hinweise auf Vorgänge der biologischen Mineralisation.

---

* Anschrift: Dr. *Heinrich Newesely*, Forschungsgruppe für Mikromorphologie im Fritz-Haber-Institut (Max-Planck-Gesellschaft), Berlin-Dahlem, Faradayweg 16.

[1] *E. Hayek, H. Newesely, W. Hassenteufel* und *B. Krismer*, Mh. Chem. **91**, 249 (1960).

[2] Ausführliche Literaturangaben s. bei Fußnote 1.

Nachdem in einer früheren Mitteilung[1] Oktacalciumphosphat in Form kolloiddisperser Teilchen (0,01 μ — 1 μ lange Blättchen) als Hauptbestandteil von Calciumphosphatfällungen (aus rund 0,1 molaren, annähernd neutralen Lösungen bei 40° C hergestellt) beschrieben wurde, war es das Ziel dieser Untersuchungen, Oktacalciumphosphat in Einkristallen herzustellen.

Während die geordnete Ausbildung einfacher Ionenkristalle nach der Theorie von *Kossel* und *Stranski* am besten aus verdünnter Lösung erfolgt, erreicht man bei der Fällung von Calciumphosphat aus stärker verdünnten Lösungen das Gegenteil: denn die Teilchengröße nimmt rasch ab. Diese Beobachtung steht im Einklang mit der *Weimarn*schen Regel[3] von der Teilchengröße bei der Bildung eines Kolloids durch Fällung, daß mit abnehmender Konzentration der reagierenden Komponenten die Teilchengröße zunächst bis zu einem Maximum anwächst, dann aber wieder abnimmt.

Für homogene Kristallisation muß also die Konzentration der Calciumphosphatlösung zwar so niedrig sein, daß noch nicht spontane Ausfällung eintritt (wenn man unter Ausfällung einen Vorgang in einem Medium, das noch nicht die gesamten Komponenten des zu bildenden Fällungsproduktes enthält, durch Zusatz der fehlenden, versteht, während eine geordnete Kristallisation in homogenen Bereichen der Lösung vor sich geht, die sämtliche Ionen der aufzubauenden Kristalle bereits enthalten) muß aber den in der *Weimarn*schen Regel festgelegten unteren Konzentrationsbereich vermeiden.

Die Mindesttemperatur für die Hydrolyse von Calciumhydrogenphosphat zu Oktacalciumphosphat liegt bei 40° C, bei Raumtemperatur (20°) kann die Sättigungskonzentration von Calciumhydrogenphosphat (200 mg $CaHPO_4 \cdot 2\,H_2O$/1000 ml H_2O) sicher eingehalten werden. Erst bei Steigern der Temperatur erfolgt die Abscheidung des schwerer löslichen Oktacalciumphosphats. Gemäß

$$5\,HPO_4^{2-} + 4\,Ca^{2+} = Ca_4H(PO_4)_3 + 2\,H_2PO_4^-$$

würde der pH-Wert durch Freisetzung von Dihydrogenphosphationen absinken; daher muß die Umsetzung in gepufferter Lösung vorgenommen werden.

Das Acetat-Ion bildet mit Calcium einen schwachen Komplex, also kann die Ionenkonzentration in der acetatgepufferten Lösung größer als die dem Löslichkeitsprodukt von $CaHPO_4 \cdot 2\,H_2O$ entsprechende sein.

Der für die Entstehung des Oktacalciumphosphats günstige Aciditätsbereich ist zwischen pH 5,7—5,9 und 7,0—7,2. Hierbei ist zu be-

[3] *P. P. v. Weimarn*, „Zur Lehre von den Zuständen der Materie“, Dresden u. Leipzig 1914.

rücksichtigen, daß die zum Einsetzen der Reaktion erforderliche Temperatur ganz eindeutig vom pH-Wert der Lösung abhängig ist; denn bei steigenden pH-Werten nimmt die förderliche Temperatur ab (Abb. 1). Bei wesentlicher Überschreitung dieser pH- und Temperaturbegrenzung entsteht Hydroxylapatit.

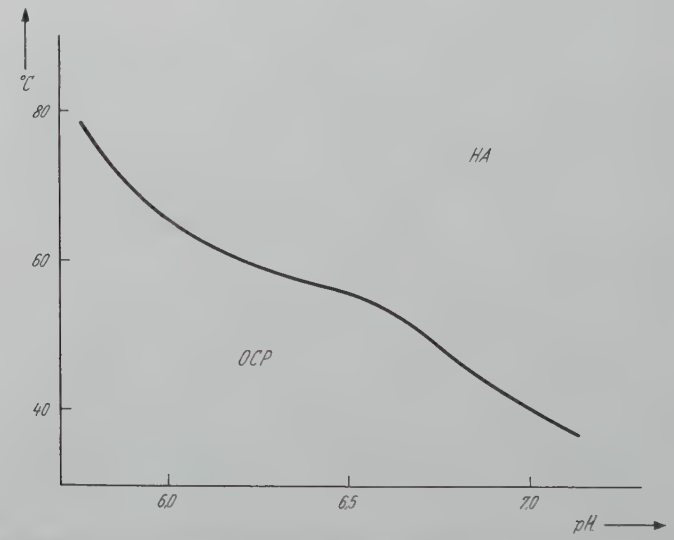


Abb. 1. Grenzgebiet der für Oktacalciumphosphat-Bildung förderlichen Temperatur in Abhängigkeit vom pH-Wert der Lösung

Folgende Mengenverhältnisse haben sich bei der Darstellung von Oktacalciumphosphat als zweckmäßig erwiesen:
Lösungen in reinstem Wasser:

0,2 m CH_3COONa } beide mit verd. Essigsäure auf
0,03 m Na_2HPO_4 } pH = 6,5 — 6,6 eingestellt
0,04 m $Ca(NO_3)_2$

150 ml Ca^{2+}-Lösung und 150 ml Phosphatlösung werden gleichzeitig unter starkem Rühren bei Raumtemperatur in 1500 ml in einem 2 l-Erlenmeyerkolben vorgelegte Acetatlösung eingetropft. Die Mischung wird langsam auf 50—60° erwärmt und im Thermostaten auf dieser Temperatur gehalten. Nach mehreren Stdn. scheiden sich allmählich am Boden und an den Wänden des Kolbens Kristallbüschel ab (Ausbeute 250 mg). Die bis zu 3 mm großen Büschel bestehen aus sehr dünnen Kristallblättchen von 1 mm Länge und 0,1 mm Breite.

Der analytisch gefundene Calcium- und Phosphatgehalt entspricht der Zusammensetzung $Ca_4H(PO_4)_3 \cdot 2{,}1\ H_2O$. Calcium wurde im Halbmikromaßstab durch Komplexontitration (Zurücknehmen mit Zink-

lösung der in saurem Medium vorgelegten überschüssigen Komplexonmenge), Phosphat nach Abtrennung des Calciums in einer Ionenaustauschersäule (Merck 4765) und Ausfällung als Magnesiumammoniumphosphat nach *Willard-Furman* ebenso komplexometrisch bestimmt. Ergebnis:

Ca: gef. 33,18 %, ber. für $Ca_4H(PO_4)_3 \cdot 2\,H_2O$: 33,24 %
P: gef. 19,23 %, ber. für $Ca_4H(PO_4)_3 \cdot 2\,H_2O$: 19,27 %

Atomverhältnis $\frac{Ca}{P}$: gefunden 1.333. berechnet 1.333.

Der Glühverlust der lufttrockenen Kristalle beträgt bei 100° 0,4 %, bei 700° 9,7 %. Somit ergibt sich nach Abzug des bis 105° entweichenden oberflächlich adsorbierten Wasseranteils und des durch Strukturumwandlung freiwerdenden Wassers der effektive Kristallwassergehalt zu 2 Molekülen. Bei diesem kristallisierten Oktacalciumphosphat erfolgt der Wasserverlust noch langsamer als bei mikrokristallinen Präparaten.

Die Kristalle liefern das charakteristische[1] *Debye-Scherrer*-Diagramm mit scharfen Reflexen.

In biologischen Systemen sind neben Calcium und Phosphat als anorganische Begleitionen u. a. Carbonat, Fluorid und Magnesium am Mineralisationsprozeß beteiligt. Daher wurde die Beständigkeit von Oktacalciumphosphat (obwohl dieses, wenn einmal kristallin gebildet, bemerkenswert stabil gegen Hydrolyse zu Hydroxylapatit ist) in mit diesen Ionen verunreinigten Lösungen überprüft.

Die Veränderungen im Calciumphosphatsystem bei Anwesenheit von Magnesium als Begleition wurden schon früher[4] mitgeteilt: Es wird dabei stets Tricalciumphosphat $Ca_3(PO_4)_2$ gebildet.

Carbonationen stören, obgleich teilweise im Kristallgefüge aufgenommen, die Ausbildung des Oktacalciumphosphat-Strukturtypus nur unwesentlich: 50 mg CO_3^{2-}/1000 ml bewirkten eine Behinderung des Größenwachstums der Kristalle, 5 mg/1000 ml nicht einmal diese.

Jedoch tritt eine Umwandlung des Oktacalciumphosphates zu Apatit außerordentlich leicht durch Digestion der Kristalle in fluoridhaltigem neutralem Medium ein. 0,01 % NaF bei 40° ergibt nach kurzer Zeit die Apatitstruktur, 0,002 % NaF nach 48 Stunden. Aus homogener Lösung nach der angegebenen Vorschrift bildet sich nicht Oktacalciumphosphat, sondern Apatit, wenn 10 γ NaF/1000 ml vorhanden sind. Da Fluorid einen wichtigen Spurenbestandteil der Gewebe darstellt, muß bei deren Verkalkung diese durch Fluorid induzierte Umwandlung stets berücksichtigt werden.

[4] *E. Hayek* und *H. Newesely*, Mh. Chem. **89**, 88 (1958).

Zur Chemie von Polyhalocyclopentadienen, 24. Mitt.:[1]

Alkalistabile hochchlorierte nichtaromatische Carbonsäuren, III[2]

Von

R. Riemschneider und **D. Kirstein**[3]

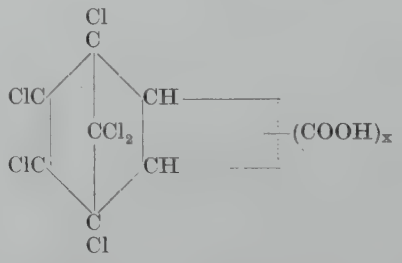
Aus der Freien Universität Berlin-Dahlem

Mit 2 Abbildungen

(Eingegangen am 28. Juli 1960)

Es wird über cis- und trans-Hexachlor-bis-endomethylen-naphthalin-dicarbonsäure sowie die Herstellung einiger anderer, das Hexachlor-bicyclo[2.2.1]hepten-System enthaltender Carbonsäuren berichtet.

Alkalistabile hochchlorierte Carbonsäuren vom Typ I



I

interessieren uns als Ausgangsmaterial für weitere Synthesen. Sie können nicht nur auf oxydativem Wege[4] aus Verbindungen, die das Hexachlor-bicyclo[2.2.1]hepten-system vorgebildet enthalten, gewonnen werden,

[1] 23. Mitt.: Dtsch. Bundes-Patentanm. R 23 306 IV b/12 o vom 10. Mai 1958.

[2] II ist die vorhergehende Mitteilung, l. c. Fußnote 1; I = l. c. Fußnote 4.

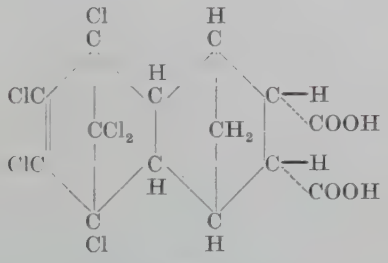
[3] Anschrift für den Schriftverkehr: Prof. *R. Riemschneider*, Berlin-Charlottenburg 9, Bolivarallee 8.

[4] *R. Riemschneider*, Chem. Ber. **89**, 2697 (1956). Vgl. auch im Exper. Teil dieser Arbeit.

sondern auch durch Synthese aus Hexachlorcyclopentadien und geeigneten ungesättigten Komponenten. Da sich ungesättigte Verbindungen mit freien Carboxylgruppen nicht als Philodiene mit Hexachlorcyclopentadien umsetzen lassen[5], verwendeten wir entsprechende Säureanhydride oder Ester als Komponenten, deren Addukte meist leicht zu den zugehörigen Carbonsäuren vom Typ I hydrolysiert werden können. Versuche, die so erhaltenen Säuren oxydativ abzubauen, führten im Falle der im folgenden beschriebenen Säure II a zu einer Isomerisierung: cis → trans.

Hexachlor-bis-endomethylen-naphthalin-dicarbonsäuren (II)

Durch 170stdg. Erhitzen von Hexachlorcyclopentadien und 3,6-Endomethylen-1.2.3.6-tetrahydro-phthalsäureanhydrid (III, aus Cyclopentadien und Maleinsäureanhydrid) auf 120° im Rohr und entsprechende Aufarbeitung erhielten wir eine Dicarbonsäure vom Schmp. 279—280° (II a).



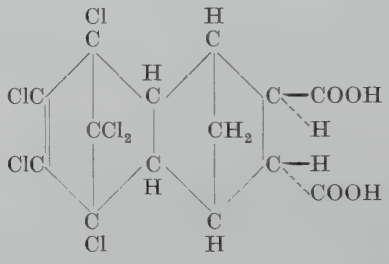
II a

Um das bei 281—282° schmelzende Anhydrid von II a vollständig in die freie Dicarbonsäure überzuführen, muß es ca. 1 Stde. mit Sodalösung gekocht werden. Das II a-Anhydrid ist also wesentlich schwerer aufzuhydrolysieren als z. B. III. II a ist sehr alkalistabil und wird auch bei längerem Kochen mit Alkali nicht unter Cl-Abspaltung angegriffen, ebenso bleibt II a gegenüber der Einwirkung von Zn-Staub in Alkohol weitgehend unverändert.

Kochen von II a mit Salpetersäure führt zu einer *Isomerisierung*. Die erhaltene isomere Dicarbonsäure (II b) schmilzt bei 275—276°. Die beiden Säuren zeigen im Verlaufe des Erhitzens ein unterschiedliches Verhalten: II a bleibt bis zum Schmelzpunkt unverändert, bei II b tritt bei ca. 240° eine Kristallumwandlung ein. Mischschmelzpunkt von II a und II b ergab eine Depression des Schmp. von 10—12°. II a löst sich leicht in warmem Xylol und auch Toluol, II b ist in den genannten Lösungsmitteln nahezu unlöslich. Bei Verwendung von Aceton oder Alkohol lagen die Verhältnisse umgekehrt, wenn auch mit wesentlich geringerem Unterschied.

[5] 17. Mitt., Mh. Chem. **91**, 28 (1960).

Die beiden Säuren stehen im Verhältnis einer cis-trans-Isomerie zueinander: II a läßt sich durch Behandlung mit Acetanhydrid in das in Benzol leicht lösliche II a-Anhydrid überführen, während II b als trans-Isomeres nicht mehr zur Anhydridbildung befähigt ist. Entstehung der Säuren und Verlauf der Titrationskurven (Abb. 1 u. 2) sprechen dafür, daß II a die cis- und II b die trans-Verbindung ist: Während, wie Abb. 1 zeigt, bei der cis-Verbindung II a zwei pH-Sprünge entsprechend einer ersten und zweiten Neutralisationsstufe auftreten, fallen diese bei der trans-Verbindung II b zu einem einzigen Umschlagspunkt zusammen: Abb. 2. Nach *Ostwald*[6] unterscheiden sich die Dissoziationskonstanten mehrbasischer Säuren um so mehr, je geringer die Entfernung ihrer Carboxylgruppen voneinander ist.



II b

Die Veresterung der II-Säuren durch dreimalige Behandlung mit Methanol-HCl oder -Schwefelsäure führt im Falle II a zu einem Dimethylester vom Schmp. 139,5—140,5°, im Falle II b zu einem Dimethylester vom Schmp. 125—127°. Der Mischschmp. ergab eine Depression von mehr als 10°.

Die Tatsache, daß die Dien-Synthese zwischen 3,6-Endomethylen-1,2,3,6-tetrahydro-phthalsäureanhydrid (III) und Hexachlorcyclopentadien unter Bedingungen erfolgt, bei denen ein Retrodienzerfall von III noch nicht eintritt, dürfte für die Konstitutionsaufklärung substituierter III-Verbindungen[7], wie sie sich z. B. aus Alkylcyclopentadienen und Maleinsäureanhydrid erhalten lassen, von Bedeutung sein.

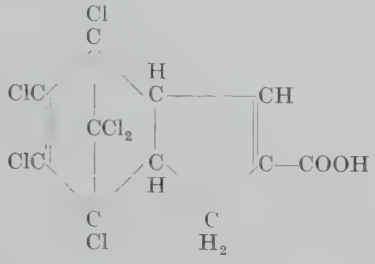
4,5,6,7,10,10-Hexachlor-4,7-endomethylen-4,7,8,9-tetrahydroinden-carbonsäure-(2) (IV):

Durch 20stdg. Einwirkung von Hexachlorcyclopentadien auf den monomeren Cyclopentadiencarbonsäuremethylester im Molverhältnis 1:1 bei 130° gelangten wir zum IV-Methylester vom Schmp. 146—147°; bei

[6] Vgl. *Eucken-Wicke*, Grundriß der physikalischen Chemie, 8. Aufl., 218 (1956).

[7] *R. Riemschneider, A. Reisch, H. Horak, E. Reichelt* und *E.-B. Grabitz*, Mh. Chem. **91**, 805, 812 (1960).

der Umsetzung des dimeren Esters vom Schmp. 85° mit Hexachlorcyclopentadien entstand ebenfalls der IV-Methylester, der bei der Verseifung die Carbonsäure IV vom Schmp. 233—235° lieferte.



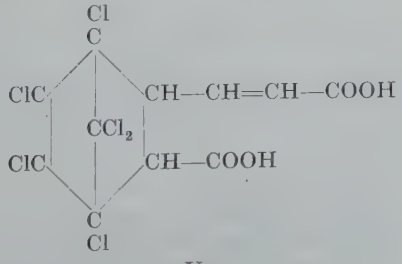
IV

IV ist sehr alkalistabil und schmilzt nicht unter Zersetzung. Bromanlagerung in Eisessig findet nicht statt, $KMnO_4$-Lösung wird rasch entfärbt. Der IV-Ester lagert kein zweites Mol Hexachlorcyclopentadien an.

IV stellt einen sehr interessanten Ausgangsstoff zur Synthese weiterer sowie auch optisch aktiver Substitutionsprodukte des Hexachlordicyclopentadiens dar. Im Zusammenhang mit den z. Zt in unserem Laboratorium durchgeführten Untersuchungen über die Abwandlung und den Ersatz der COOH-Gruppe seien im Exper. Teil der Arbeit einige Versuche erwähnt, die wir ausgehend von der Dicyclopentadiendicarbonsäure vom Schmp. 209—210° auch im Rahmen der Versuche über Cyclopentadien-Substitutionsprodukte[7] durchgeführt haben.

2-(β-Carboxyvinyl)-3-carboxy-1,4,5,6,7,7-hexachlor-bicyclo[2.2.1]hepten-(5) (V):

Die Addition von Hexachlorcyclopentadien an den trans-trans-Muconsäuredimethylester vom Schmp. 164° führte in 70—120 Stdn. bei 150 bis 155° zu dem bei 127—128° schmelzenden V-Adduktester, der sich zur Dicarbonsäure V vom Schmp. 209—210° verseifen läßt. 8stdg. Erhitzen von V bzw. V-Diester mit 10proz. methanol. KOH bewirkt keine Cl-Abspaltung. $KMnO_4$-Lösung wird schnell entfärbt.



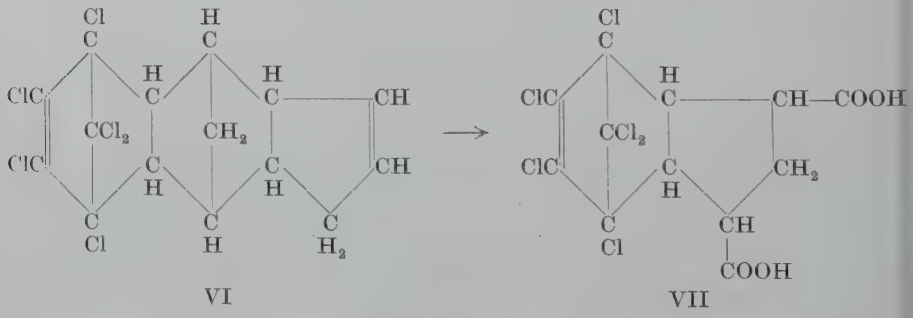
V

Bei der Herstellung des oben erwähnten trans-trans-Muconsäureesters fiel eine weitere Säure an, bei der es sich möglicherweise um eine „Dihydrochlormuconsäure" handelt. Sie reagiert mit Hexachlorcyclopentadien in 100 Stdn. bei 150—160° (Molverhältnis 2:1) zu einem bei 93° schmelzenden Addukt mit dem C:Cl-Verhältnis von 13:7.

In analoger Weise lassen sich mittels Diensynthese von Tetra-, Penta- und Hexachlorcyclopentadienen mit ungesättigten Estern geeigneter C-Zahl und Konstitution sowie ungesättigten Säureanhydriden Reaktionsprodukte isolieren, die leicht zu den freien Säuren hydrolysiert werden können.

Hexachlor-endomethylen-tetrahydroinden-dicarbonsäure-(1,3) (VII):

Zur Darstellung von Carbonsäuren des Typs I durch Oxydation von Verbindungen, die das Hexachlor-bicyclo[2.2.1]hepten-system vorgebildet enthalten[4], erhitzten wir Hexachlortricyclopentadien[8] (VI) 6 Stdn. mit konz. HNO_3 unter Rückfluß und erhielten mit 40% Ausbeute eine Dicarbonsäure vom Schmp. 268—270° (VII), die mit Methanol-HCl den Dimethylester vom Schmp. 148—149° lieferte. VII erwies sich gegen weitere Salpetersäurebehandlung sowie gegenüber der Einwirkung von 10proz. methanol. KOH beständig. Sowohl die Analyse als auch das genannte Verhalten sprechen für die Konstitution einer 4,5,6,7,10,10-Hexachlor-4,7-endomethylen-2,3,4,7,8,9-hexahydroinden-dicarbonsäure-(1,3) (VII)



VI VII

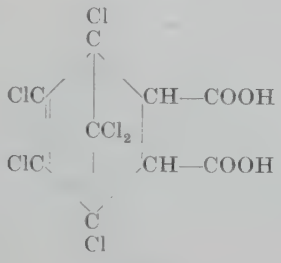
Salpetersäureoxydation von Aldrin führt ebenfalls zu VII.

Durch analoge Salpetersäurebehandlung der beiden Hexachlorcyclopentadien-Naphthalin-Addukte[9] vom Schmp. 163—164° (Molverhältnis 1:1) und vom Schmp. 210—211° (Molverhältnis 2:1) konnten keine Carbonsäuren erhalten werden.

[8] 6. Mitt., Mh. Chem. **83**, 802 (1952).

[9] 1. Mitt., Mh. Chem. **86**, 879 (1955) und Mitt. Physiolog.-chem. Inst. Bln., R 11, Okt. 1947. Vgl. auch Z. angew. Entomol. **38**, 117 (1955) sowie *E. A. Prill*, J. Amer. Chem. Soc. **67**, 62 (1947).

Versuche, zu Carbonsäuren des Typs I durch direkte Chlorierung entsprechender halogenfreier Vorstufen zu gelangen, führten im Falle des 3,6-Endomethylen-1,2,3,6-tetrahydro-phthalsäureanhydrids (III) nicht zu alkalistabilen Produkten, sondern lieferten unter den verschiedensten Bedingungen nur instabile Reaktionsprodukte. Die III entsprechende Hexachlorverbindung VIII kann aber durch Synthese aus den Komponenten[9] sowie auch auf oxydativem Wege[4] erhalten werden.



VIII

Experimenteller Teil[10, 11]

cis-5,6,7,8-Tetrachlor-5,8-dichlormethylen-1,4-methylen-1,2,3,4,5,8,9,10-oktahydronaphthalin-dicarbonsäure-(2,3) (II a)[1]: 10 g (0,061 Mol) 3,6-Endomethylen-1,2,3,6-tetrahydro-phthal-säureanhydrid (III) vom Schmp. 164–165°[12] wurden mit 16,6 g (0,061 Mol) Hexachlorcyclopentadien 170 Stdn. auf 120° im Rohr erhitzt, das erhaltene kristalline Reaktionsprodukt mit ca. 30 ccm Petroläther gewaschen und nachfolgend mit einer kalt gesättigten Sodalösung so lange gekocht, bis sich nahezu alles gelöst hatte. Die nach Zusatz von A-Kohle filtrierte Lösung wurde nach dem Erkalten mit verd. H_2SO_4 kongosauer gemacht und die ausgeschiedene Dicarbonsäure nach dem Stehen über Nacht abgesaugt, mit Wasser gewaschen und das getrocknete Rohprodukt aus Xylol umkristallisiert. II a bildet farblose Prismen und schmilzt bei 279—280°. Ausb. 22,5 g (88% d. Th.). II a ist leicht lösl. in Alkohol, Essigester, Aceton und Äther, schwer lösl. in Wasser, Chloroform und Benzol.

$C_{14}H_{10}Cl_6O_4$ (454,95). Ber. Cl 46,76. Gef. Cl 46,81.

Anhydrid: 3,5 g II a vom Schmp. 279—280° wurden unter Feuchtigkeitsausschluß mit 50 ccm Acetanhydrid 10 Stdn. im Ölbad zum gelinden Sieden erhitzt, anschließend das Acetanhydrid im Wasserstrahlvakuum abdestilliert und das hinterbleibende Produkt nach 12stdg. Stehen über KOH aus 25 ccm Benzol umkristallisiert. Ausb.: 3 g (89% d. Th.), Schmp. 280—281°.

$C_{14}H_8Cl_6O_3$ (436,95). Ber. Cl 48,69. Gef. Cl 48,10.

Dimethylester: In einem Dreihalskolben wurden 5 g II a in 150 ccm absol. Methanol gelöst und für die Dauer von 20 Min. mäßig trockenes HCl-Gas eingeleitet. Anschließend wurde der Alkohol im Vak. abdestilliert und die gesamte Operation noch zweimal wiederholt. Zur Aufarbeitung wurde das

[10] Vgl. auch l. c. Fußnote 1.

[11] Sämtliche Schmelzpunktsbestimmungen erfolgten unterm *Kofler*-Apparat.

[12] *O. Diels* und *K. Alder*, Ann. Chem. **460**, 113 (1928).

Reaktionsprodukt in 200 ccm Äther aufgenommen, die äther. Lösung mit Sodalösung und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Aus Ligroin 4 g (76% d. Th.) farbloser Kristalle vom Schmp. 139,5—140,5°.

$C_{16}H_{14}Cl_6O_4$ (483,01). Ber. C 39,78, H 2,92, Cl 44,04.
Gef. C 39,48, H 3,01, Cl 43,89.

trans-5,6,7,8-Tetrachlor-5,8-dichlormethylen-1,4-methylen-1,2,3,4,5,8,9,10-oktahydronaphthalin-dicarbonsäure-(2,3) (II b)[1]: 5 g der Dicarbonsäure II a vom Schmp. 279—280° wurden mit 50 ccm HNO_3 (*d* 1,40) 8 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde die Säure im Wasserstrahlvakuum abdestilliert, der Rückstand in Äther aufgenommen und wie üblich weiter aufgearbeitet. Das erhaltene Rohprod. wurde zunächst mit siedendem Xylol behandelt, dann aus wäßrigem Methanol umkristallisiert: II b vom Schmp. 275—276° (Kristallumwandlung bei ca. 240°[13]). Ausb. 95% d. Th. Leicht lösl. in Alkohol, Aceton und Essigester, schwer lösl. in siedendem Xylol.

$C_{14}H_{10}Cl_6O_4$ (454,95). Ber. C 36,96, H 2,21, Cl 46,76.
Gef. C 37,28, H 2,48, Cl 46,43.

Dimethylester: 4 g II b vom Schmp. 275—276° wurden analog II a mit Methanol-HCl verestert. Farblose Kristalle aus Ligroin vom Schmp. 125 bis 127°. Ausb. 3,0 g (90% d. Th.). Mischschmp. mit dem II a-Dimethylester: 116—121°.

$C_{16}H_{14}Cl_6O_4$ (483,01). Ber. C 39,78, H 2,92, Cl 44,04.
Gef. C 39,42, H 3,35, Cl 44,02.

Elektrometrische Titration der Dicarbonsäuren II a und II b

Die elektrometrische Titration von 67,7 mg II a und 49,1 mg II b erfolgte in 40 ccm Aceton-Wasser (1:1) mit 0,1 n-NaOH unter Verwendung einer Glaselektrode mit einem Philips-pH-Meßgerät GM 4491.

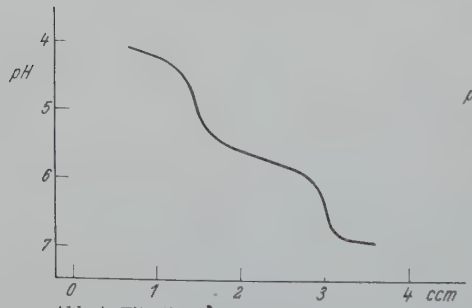


Abb. 1. Titrationskurve der Säure II a

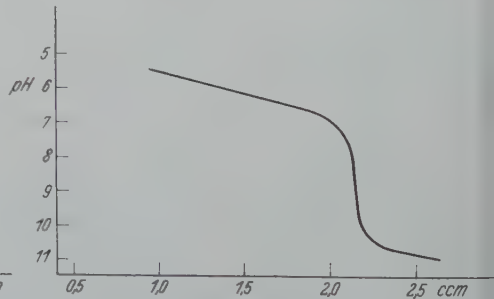


Abb. 2. Titrationskurve der Säure II b

Die in Abb. 1 und 2 angegebenen pH-Werte stellen keine absoluten, sondern nur relative Meßgrößen dar.

4,5,6,7,10,10-Hexachlor-4,7-endomethylen-4,7,8,9-tetrahydroinden-carbonsäure-(2) (IV): 2 g (0,008 Mol) Dicyclopentadien-dicarbonsäuredimethyl-

[13] Durch 8stdg. Erhitzen von II a mit HNO_3 (*d* 1,40) im Ölbad auf 86° und analoge Aufarbeitung wurde eine Dicarbonsäure vom Schmp. 244 bis 247° erhalten.

ester vom Schmp. 85°[14] wurden mit 6.6 g (0.024 Mol) Hexachlorcyclopentadien im Rohr 24 Stdn. auf 115° erwärmt, anschließend nicht umgesetztes Hexachlorcyclopentadien im Vak. abdestilliert und der Rückstand mit 10 ccm Petroläther versetzt. Der kristalline Adduktester zeigte nach dem Umkristallisieren aus Ligroin und Methanol den Schmp. 146—147°. Ausb. 3.5 g (54,7% d. Th.).

$C_{12}H_8Cl_6O_2$ (396,92). Ber. C 36,31, H 2,55, Cl 53,60.
Gef. C 36,17, H 2,47, Cl 53,77.

Verseifung: 1 g des IV-Methylesters vom Schmp. 146—147° wurden in 15 ccm 10proz. methanol. KOH gelöst und über Nacht bei Raumtemp. stehengelassen. Zur Aufarbeitung wurde überschüssiges KOH durch Einleiten von CO_2 neutralisiert und nach dem Filtrieren des ausgefallenen Kaliumcarbonates der Alkohol im Vak. abdestilliert, der Rückstand in wenig Wasser gelöst und mit verd. H_2SO_4 die Carbonsäure IV ausgefällt, die in Äther gelöst und weiter wie üblich gereinigt wurde. Kristalle aus Benzol-Ligroin vom Schmp. 233—235°. Ausb. 0,7 g (73% d. Th.).

$C_{11}H_6Cl_6O_2$ (382,89). Ber. C 34,42, H 1,58, Cl 55,56.
Gef. C 34,31, H 2,18, Cl 55,06.

Umsetzungen, ausgehend von der Dicyclopentadien-dicarbonsäure (IX) vom Schmp. 209 –210°[14]: 10 g des aus IX und $SOCl_2$ in Gegenwart von Pyridin in Äther bei —5° erhaltenen IX-Dichlorids vom Schmp. 61—62° wurden mit 20 ccm Ammoniak in der Wärme behandelt. Das nach einigem Stehen im Kühlschrank ausgefallene IX-*Diamid* vom Schmp. 200° (6 g) wurde zur Überführung ins IX-*Dinitril* mit 10 g Benzolsulfochlorid in Gegenwart von Pyridin auf dem Wasserbad 90 Min. unter Rühren erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde in Wasser gegossen und ausgeäthert. Das IX-*Dinitril* schmolz nach Umkristallisieren bei 63°[1].

$C_{12}H_{10}N_2$ (182,1). Ber. N 15,6. Gef. N 15,4.

Durch Vakuumdestillation des IX-Dinitrils in eine stark gekühlte Vorlage erhielten wir das Monomere[1], das Maleinsäureanhydrid addierte.

$C_{10}H_7O_3N$ (189,1). Ber. N 7,41. Gef. N 7,38.

trans-trans-Muconsäuredimethylester (XI) und „Dihydrochlormuconsäuredimethylester" vom Schmp. 75°: Dichloradipinsäuredimethylester (X): In das aus 200 g (1,37 Mol) Adipinsäure mit Thionylchlorid erhaltene Adipinsäuredichlorid wurde bei 80—100°[15] unter UV-Bestrahlung und Zusatz von 1,2 g Jod ein kräftiger Strom trockenen Chlors bis zur Gewichtszunahme von 2 Grammatomen Chlor je Mol Säurechlorid unter Rühren eingeleitet. Die Zeit des Einleitens betrug 8 Stdn. Zur Veresterung des erhaltenen Chlorierungsproduktes wurde das doppelte Volumen absol. Methanol hinzugetropft, die alkohol. Lösung anschließend 1 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt und über Nacht bei Raumtemp. stehengelassen. Darauf wurde der Alkohol im Vak. abdestilliert und das hinterbleibende Estergemisch nach Zusatz

[14] *V. Grignard* und *Ch. Courtot*, C. R. hebd. Seances Acad. Sci. **158**, 123, (1914). Vgl. auch *K. Alder, F. H. Flock, A. Hausweiler* und *R. Reeber*, Chem. Ber. **87**, 1752 (1956).

[15] *W. Treibs, O. Holbe* und *H. Walther*, Chem. Ber. **85**, 608 (1952); **88**, 396 (1955).

von Wasser wie üblich aufgearbeitet und destilliert: 245 g (74% d. Th.) Dichlorester X vom Sdp.$_{2,5}$ 132—146°.

trans-trans-Muconsäuredimethylester (XI): 245 g des zuvor auf 100° erwärmten X-Präparates wurden allmählich unter Rühren zu einer Lösung von 900 g KOH in 1,5 l Methanol hinzugefügt und nach anschließendem 2stdg. Erhitzen auf dem Wasserbad über Nacht stehengelassen. Die Reaktionsmischung wurde sodann in Eis abgekühlt, der Niederschlag abgesaugt, mit Methanol und Äther gewaschen und nach dem Trocknen in 2 l Wasser gelöst. Nach dem Erkalten im Eis-Kochsalzbad wurden die Carbonsäuren durch Zusatz eines großen Überschusses verd. H_2SO_4 ausgefällt, nach 12 Stdn. Stehen bei 0° abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausb. 35 g.

30 g des erhaltenen Säuregemisches wurden mit 100 g $SOCl_2$ (Molverh. 1 : 3,9) unter Ausschluß von Feuchtigkeit bis zum Aufhören der Gasentwicklung auf dem Wasserbad erhitzt. Das überschüssige $SOCl_2$ wurde anschließend im Vak. abdestilliert und die hinterbliebenen Säurechloride zu 800 ccm absol. Methanol gegeben. Im Verlaufe von 12 Stdn. fiel der größte Teil des in kaltem Methanol schwer lösl. XI aus. Ein weiterer Anteil XI wurde nach dem Einengen der alkohol. Lösung erhalten. Aus Methanol: Kristalle vom Schmp. 164°. Ausb. 14 g.

Die Mutterlauge von XI wurde im Vak. vollständig eingedampft und der hinterbliebene „Dihydrochlormuconsäure-dimethylester" wie üblich aufgearbeitet. Aus Petroläther farblose Nadeln vom Schmp. 75°; Ausb. 17 g.

$C_8H_{11}ClO_4$ (206,61). Ber. C 46,50, H 5,31, Cl 17,16.
Gef. C 46,65, H 4,59, Cl 16,30.

2-(β-Carboxyvinyl)-3-carboxy-1,4,5,6,7,7-hexachlor-bicyclo[2.2.1]hepten-(5) (V). Dimethylester: 16,4 g (0,06 Mol) Hexachlorcyclopentadien und 5,1 g (0,03 Mol) trans-trans-Muconsäuredimethylester vom Schmp. 164° wurden 113 Stdn. im Rohr auf 150—155° erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde nicht umgesetztes Hexachlorcyclopentadien im Vak. abdestilliert, der Rückstand in Äther aufgenommen, dieser mit 10proz. Sodalösung und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und abdestilliert. Das ölige Reaktionsprodukt wurde in wenig Methanol gelöst und begann alsbald auszukristallisieren. 3,8 g farblose Kristalle vom Schmp. 127—128° (29% d. Th.).

$C_{13}H_{10}Cl_6O_4$ (442,95). Ber. C 35,25, H 2,25, Cl 48,03.
Gef. C 35,13, H 2,39, Cl 48,79.

Verseifung: 5 g des V-Dimethylesters vom Schmp. 127—128° wurden in 15 ccm 10proz. methanol. KOH gelöst und zwei Tage bei Raumtemp. stehengelassen oder 6 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde analog der Darstellung von IV vorgegangen. V-Kristalle vom Schmp. 209—210° aus $CHCl_3$ und Xylol. V ist löslich in Alkohol, Aceton, Essigester, Eisessig, unlöslich in Ligroin.

$C_{11}H_6Cl_6O_4$ (414,89). Ber. Cl 51,28. Gef. Cl 51,25.

$C_{13}H_{11}Cl_7O_4$: 3 g einer von uns z. Zt. als „Dihydrochlormuconsäureester" angesprochenen Verbindung vom Schmp. 75° wurden im Rohr mit 10 g Hexachlorcyclopentadien 113 Stdn. auf 150—155° erwärmt und anschließend wie der V-Dimethylester aufgearbeitet. Aus Petroläther und Methanol Kristalle vom Schmp. 93°. Ausb. 5,5 g (79% d. Th.).

$C_{13}H_{11}Cl_7O_4$ (479,40). Ber. C 32,36, H 2,31, Cl 51,77.
Gef. C 32,57, H 2,21, Cl 51,73.

4,5,6,7,10,10-Hexachlor-4,7-endomethylen-2,3,4,7,8,9-hexahydroinden-dicarbonsäure-(1,3) (VII)

a) 5 g Hexachlor-tri-cyclopentadien(VI) vom Schmp. 155—156°[8] wurden in 50 ccm HNO_3 (*d* 1,40) suspendiert und 6 Stdn. zum mäßigen Rückfluß erhitzt. HNO_3 wurde anschließend im Vak. auf dem Ölbad abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und ausgeäthert. Die äther. Lösung wurde sodann einige Male mit H_2O gewaschen und nach dem Trocknen über Na_2SO_4 eingedampft. Das hinterbleibende Öl kristallisierte nach Zusatz von Petroläther innerhalb 12 Stdn. teilweise zu farblosen Kristallen. Eine weitere geringe Menge VII wurde durch Zugabe von Benzol-Petroläther (1 : 13) zur eingeengten Mutterlauge erhalten. Aus Methanol-Wasser: VII vom Schmp. 268—270°. Ausb. 40% d. Th.

$C_{12}H_8Cl_6O_4$ (428,91). Ber. C 33,60, H 1,87, Cl 49,60.
Gef. C 33,80, H 2,22, Cl 50,14.

b) Das beim 60stdg. Erhitzen von 12 g Aldrin und 160 ccm konz. HNO_3 unter Rückfluß erhaltene Reaktionsprodukt (9,5 g) schmolz nach dem Umkristallisieren aus Aceton-Petroläther bei 269—270° und war identisch mit der oben erhaltenen Dicarbonsäure VII.

$C_{12}H_8O_4Cl_6$ (428,91). Ber. C 33,60, H 1,87, Cl 49,60.
Gef. C 33,50, H 2,12, Cl 49,70.

189,8 mg VII verbrauchten 8.80 ccm 0,1 n NaOH; Äq. Gew. gef.: 215.

Dimethylester: 2 g VII vom Schmp. 268—270° wurden analog II a mit Methanol-HCl verestert. Farblose Kristalle aus Ligroin vom Schmp. 148 bis 149°. Ausb. 2 g (93% d. Th.).

$C_{14}H_{12}Cl_6O_4$ (456,97). Ber. C 36,79, H 2,64, Cl 46,55.
Gef. C 36,65, H 2,72, Cl 46,45.

Chlorierung von 3,6-Endomethylen-1,2,3,6-tetrahydro-phthalsäureanhydrid (III)

a) *Im offenen Gefäß:* 15 g III[12] wurden in 125 ccm $CHCl_3$ gelöst und unter UV-Bestrahlung bei Raumtemp. so lange chloriert, bis die Chloraufnahme zum Stillstand kam. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels und üblicher Aufarbeitung wurden durch Lösen des erhaltenen öligen Reaktionsproduktes in Toluol-Ligroin Kristalle vom Schmp. 166 –170° isoliert. Nach Elementaranalyse liegt das Verhältnis von C : Cl = 9 : 3,8 vor.

b) *Im Rohr:* 3 g III und 15 ccm flüssiges Chlor wurden im Rohr[16] für die Dauer von 80 Tagen unter Zutritt von Tageslicht aufbewahrt. Das nach dem Verdampfen des Chlors hinterbleibende Chlorierungsprodukt wurde nach mehrmaligem Lösen in $CHCl_3$ und Einengen im Vak. schließlich in Xylol aufgenommen, woraus nach einiger Zeit Kristalle vom Schmp. ab 283° (Verhältnis von C : Cl = 9 : 7,8) erhalten wurden.

Die auf diese und ähnliche Weise erhaltenen Produkte spalteten bereits in sodaalkalischer Lösung Chlor ab.

Den Farbwerken Hoechst sei für die Förderung der vorliegenden Untersuchungen aus den Jahren 1955—1958 bestens gedankt.

[16] Zur Versuchsdurchführung vgl. Mh. Chem. **84**, 515 (1953) und Z. Naturforschg. **6 b**, 417 (1951).

Acylderivate cyclischer Verbindungen, 16. Mitt.:[1]

Über Farbreaktionen cyclischer Di- und Tricarbonylverbindungen mit Aminosäuren. Zur Synthese des o-Diacetylbenzols

Von

R. Riemschneider, H. G. Kaahn und L. Hörner

Aus der Freien Universität Berlin-Dahlem[2]

(Eingegangen am 8. August 1960)

Ausgehend vom o-Diacetylbenzol (I) werden 49 I-analoge cyclische Verbindungen mit zwei oder drei nachbarständigen Carbonylfunktionen auf ihr Verhalten gegenüber Aminosäuren (Farbstoffbildung) geprüft. — Als geeignete Vorstufe einer „reduktiven" Synthese von I wird weiterhin[3] ein Acetophenon mit o-ständiger COX-Gruppe (VI) vorgeschlagen.

Verbindungen mit zwei bzw. drei nachbarständigen Carbonylfunktionen, die ebenso wie das o-Diacetylbenzol (I) mit Aminosäuren und Aminen unter Farbstoffbildung reagieren, waren schon vor der Entdeckung von I bekannt. Nach *S. Ruhemann*[4] und *E. Abderhalden*[5] reagieren α-Aminosäuren mit Triketohydrindenhydrat (II, = Ninhydrin) unter Blauviolettfärbung.

V. J. Harding[6] und *S. Moore*[7] haben diese Reaktion zu einer quantitativen Bestimmungsmethode für Aminosäuren ausgearbeitet. *O. Folin*[8] fand, daß auch das 1,2-Naphthochinon-4-sulfonat (III) mit Aminosäuren Färbung gibt. Diese Reaktion läßt sich ebenfalls zur quantitativen Bestimmung von Aminosäuren heranziehen. Für den qualitativen Nachweis von Aminosäuren

[1] 14. Mitt., Naturwiss. **47**, 279 (1960); 15. Mitt., l. c. Fußnote 31.

[2] Anschrift für den Schriftverkehr: Prof. Dr. *R. Riemschneider*, Berlin-Charlottenburg 9, Bolivarallee 8.

[3] *R. Riemschneider* und *G. Kassahn*, 9. Mitt., Mh. Chem. **90**, 579 (1959); *R. Riemschneider*, 4. Mitt. Dtsch. Bund.-Pat. Anm. R 21 633 IV b/12 o vom 5. 8. 1957. — Vgl. auch l. c. Fußnote 31.

[4] *S. Ruhemann*, J. Chem. Soc. [London] **97**, 2025 (1910); ebenda **99**, 1486 (1911).

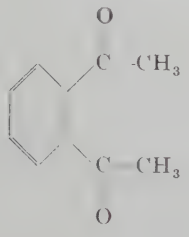
[5] *E. Abderhalden* und *A. E. Lampe*, Z. physiol. Chem. **81**, 473 (1912).

[6] *V. J. Harding* und *R. M. Mc Lean*, J. Biol. Chem. **20**, 217 (1915).

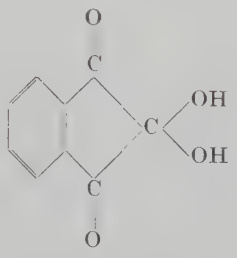
[7] *S. Moore* und *W. H. Stein*, J. Biol. Chem. **176**, 376 (1948).

[8] *O. Folin*, J. Biol. Chem. **51**, 377 (1922).

sei das o-Benzochinon (IV) genannt, das nach *E. Fischer* und *H. Schrader*[9] mit Aminosäuren stark gefärbte Verbindungen von bisher noch nicht aufgeklärter Konstitution bildet.

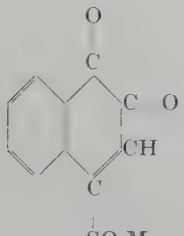


I

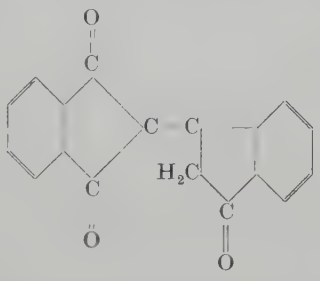


II

Als weiteres qualitatives Reagens auf Aminogruppen ist das Anhydro-bis-indandion (V) von Interesse, das nach *C. Liebermann*[10] mit Aminen beim Kochen in Eisessig unter Bildung einer blau gefärbten Verbindung reagiert und nach *G. Wanag*[11] unter gleichen Bedingungen auch mit Aminosäuren eine rotviolette bis blaue Färbung gibt.



III



V

o-Diacetylbenzol (I), das auf Anregung von *C. Weygand*[12] in unserem Laboratorium seit 1939 bearbeitet wird[13], reagiert mit Aminosäuren, Peptiden und nativem Eiweiß unter intensiver Blau- bzw. Violettfärbung. I bietet nach unserer Auffassung[14] als Aminosäurereagens gegenüber Ninhydrin insofern gewisse Vorteile, als die Farbstoffbildung bereits bei Raumtemperatur eintritt. Außerdem zeichnen sich die aus I und Aminosäuren gebildeten Farbstoffe durch große Beständigkeit aus[14]. Auch zum Nachweis von aliphatischen, aromatischen und heterocycli-

[9] *E. Fischer* und *H. Schrader*, Ber. dtsch. chem. Ges. **43**, 525 (1910).

[10] *C. Liebermann*, Ber. dtsch. chem. Ges. **30**, 3137 (1897).

[11] *G. Wanag*, Z. analyt. Chem. **122**, 119 (1941).

[12] Privatmitteilung vom 5. 4. 1939.

[13] *R. Riemschneider*, Gazz. chim. ital. **77**, 607 (1947). Diese 1. Mitt. wurde am 12. 9. 1940 bei der Redaktion hinterlegt (Eingangsdatum).

[14] *R. Riemschneider* und *C. Weygand*, 3. Mitt., Mh. Chem. **86**, 201, 690 (1955). Vgl. auch 1. Mitt., Gazz. chim. ital. **77**, 607 (1947) und *R. Riemschneider* und *M. Somplatzki*, unveröffentl. Manuskript, 105 Seiten, 1952.

Tabelle

Lfd. Nr.	Cyclische Verbindungen mit 2 oder 3 Carbonylfunktionen	Schmp. °C	Sdp. °C (mm)	Farbst.-Bildg.	Lit.
1	1,2-Diacetyl-benzol (I)	39	148 (20)	+	14, 13, 15
2	1,3-Diacetyl-benzol	30	—	—	13
3	1,4-Diacetyl-benzol	112	—	—	13
4	1-Acetyl-2-propionyl-benzol	—	149—151 (11)	+	14
5	1-Acetyl-3-propionyl-benzol	—	142—145 (9)	—	14
6	1,2-Dipropionyl-benzol	25	—	+	14
7	1,3-Dipropionyl-benzol	25	—	—	14
8	o-Acetylbenzophenon	77	156 (0,6)	—	Exp. T.
9	3-Äthyl-1,2-diacetyl-benzol	—	141 (2,0)	+	1
10	5-Äthyl-1,3-diacetyl-benzol	56	—	—	16
11	6-Äthyl-1,3-diacetyl-benzol	106	—	—	14, 16
12	2,4,6-Triäthyl-1,3-diacetyl-benzol	77	—	—	17
13	1,2,3-Triacetyl-benzol	149	—	+	1
14	1,3,5-Triacetyl-benzol	162	—	—	16
15	4-Nitro-1,2-diacetyl-benzol	—	144—147 (4)	+	18
16	Phthalaldehyd	56	—	+	19
17	ω,ω′-Dibrom-1,2-diacetyl-benzol	103	—	—	20
18	o-Acetylbenzoesäure	115	—	—	18
19	o-Acetylbenzoesäure-methylester	—	137—139 (14)	—	Exp. T.
20	o-Acetylbenzoesäure-äthylester	—	144—146 (14)	—	Exp. T.

21	o-Acetylbenzoesäure-benzylester	—	158—160 (14)	—	Exp. T.
22	o-Propionylbenzoesäure	88	—	—	[21]
23	o-Benzoylbenzoesäure	94	—	—	[22]
24	o-Acetyl-benzamid	122	—	—	[23]
25 bis 43	19 N-Substitutionsprodukte des o-Acetylbenzamids (aus o-Acetyl-benzoylchlorid und 19 verschiedenen Aminen)	s. Lit.	—	—	[23]
44	trans-4,5-Diacetyl-cyclohexen-(1)	—	123—127 (14)	+	[24]
45	cis-4,5-Diacetyl-cyclohexen-(1)	58	132—134 (15)	+	[25]
46	trans-1-Methyl-4,5-diacetyl-cyclohexen-(1)	—	135 (18)	+	[25]
47	trans-1,2-Dimethyl-4,5-diacetyl-cyclohexen-(1)	37	135 (10)	+	[26]
48	2,3-Diacetyl-bicyclo[2,2,1]hepten-(5)	52	—	(+)	[24, 25]
49	1,2-Diacetyl-cyclohexan	-	118 (13)	—	[24]
50	1,2-Diacetyl-cyclopentadien (Mono-Enolform)	31	120 (13)	—	[27]

[15] *W. Winkler*, Ber. dtsch. chem. Ges. **81**, 256 (1948).
[16] *R. Riemschneider*, 2. Mitt., Gazz. chim. Ital. **81**, 479 (1951).
[17] *L. Gattermann*, Ber. dtsch. chem. Ges. **32**, 1125 (1899).
[18] *R. Riemschneider* und *H. G. Kassahn*, 5. Mitt., Chem. Ber. **92**, 1705 (1959).
[19] *F. Weygand* und *D. Tietjen*, Chem. Ber. **84**, 625 (1951).
[20] *J. O. Halford* und *B. Weissmann*, J. org. Chem. **17**, 1651 (1952).
[21] *P. L. de Benneville*, J. org. Chem. **6**, 462 (1941).
[22] *G. Heller*, Angew. Chem. **19**, 699 (1906); Ber. dtsch. chem. Ges. **41**, 3631 (1908).
[23] *R. Riemschneider* und *H. G. Kassahn*, 8. Mitt., Mh. Chem. **90**, 575 (1959).
[24] *R. Riemschneider* und *K. Preuß*, 11. Mitt., Mh. Chem. **90**, 924 (1959); vgl. auch *G. O. Schenck*, Ber. dtsch. chem. Ges. **77**, 741 (1944).
[25] *R. Riemschneider* und *P. Klaus*, unveröffentlicht.
[26] *M. W. Goldberg* und *P. Müller*, Helv. chim. Acta **21**, 1699 (1938).
[27] *R. Riemschneider* und *M. Krüger*, 7. Mitt., Mh. Chem. **90**, 573 (1959).

schen Aminen läßt sich I nach *F. Weygand*[28] und eigenen Untersuchungen[14] ausgezeichnet verwenden.

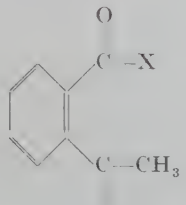
Abwandlung des o-Diacetylbenzol-Moleküls: In den Jahren 1945—1960 haben wir gemeinsam mit *H. Oelsner*, *M. Somplatzki* und *W. Stuck* geprüft, inwieweit sich das I-Molekül abwandeln läßt, ohne daß seine Fähigkeit zur Farbstoffbildung verloren geht. Einige Ergebnisse unserer Untersuchungen sind in der Tabelle auf S. 1036 u. 1037 zusammengestellt: Die o-Stellung der Carbonylfunktionen am Ringsystem ist offensichtlich eine der Voraussetzungen für die Farbstoffbildung: Nr. 1, 4, 6, 9, 13, 15, 16, 44—48. Die Einführung einer weiteren o-ständigen Acylgruppe ins I-Molekül (Nr. 13) verstärkt die Tendenz zur Farbstoffbildung nicht[1]. Allerdings lassen sich auf Grund dieser Tatsache keine sicheren Voraussagen über die Eignung von 1,2,4-Tri- und 1,2,4,5-Tetraacetylbenzol[29] als Aminosäurereagens machen. Die Anwesenheit einer Äthylgruppe im I-Molekül vermindert die Fähigkeit zur Farbstoffbildung nicht (Nr. 9), dagegen wird durch Einführung einer Nitrogruppe in 4-Stellung (Nr. 15) die Farbstoffbildungstendenz herabgesetzt, jedoch nicht aufgehoben. Die Prüfung eines Chlorsubstitutionsproduktes von I scheiterte bisher an der Unmöglichkeit, 2-Äthyl-3,6-dichlorbenzoesäure vom Schmp. 147° über das Chlorid in 3,6-Dichlor-I überführen zu können. — Der Benzolring läßt sich durch eine Reihe anderer Ringsysteme ersetzen, die jedoch mindestens eine Doppelbindung im Ring enthalten (z. B. Nr. 44 bis 48). Keinerlei Farbstoffbildung mit Aminosäuren zeigt das sogenannte o-Diacetylcyclopentadien (Nr. 50), wohl bedingt durch die Verlagerung des Tautomeriegleichgewichtes zum Fulvensystem hin.

Wie wir feststellen konnten, kommen als Carbonylfunktionen enthaltende o-ständige Gruppen in Betracht: —CO · H, —CO · CH_3 und —CO · · CH_2 · CH_3. Ob und inwieweit eine Verzweigung des aliphatischen Restes R der Acylgruppe —CO · R möglich ist, z. B. R = Isopropyl, ist noch nicht bekannt[29]. Daß der Substituent R der Gruppe —CO · CH_2 · R wiederum keine beliebige funktionelle Gruppe sein darf, läßt sich am ω,ω′-Dibrom-o-diacetylbenzol (Nr. 17) zeigen. Ebenso wird bei einem Ersatz des Restes R in der Acylgruppe —CO · R durch andere Substituenten, z. B. —C_6H_5 (Aryl), —OH, —OR, —NH_2, —NH · R oder —NR_2, die Fähigkeit zur Farbstoffbildung aufgehoben. Dies zeigen das o-Acetylbenzophenon (Nr. 8) und die in der Tabelle unter Nr. 18, 22 und 23 angeführten o-Acyl-benzoesäuren, die Ester der o-Acetyl-benzoesäure (Nr. 19—21), das o-Acetyl-benzamid (Nr. 24) und seine N-Substitutionsprodukte (Nr. 25—43).

[28] *F. Weygand, H. Weber, E. Maekawa* und *G. Eberhardt*, Chem. Ber. **89**, 1994 (1956).

[29] Entsprechende Syntheseversuche sind im Gange.

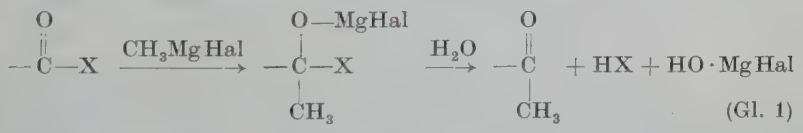
Weitere Versuche zur Ausarbeitung einer o-Diacetylbenzol(I)-Synthese: Als Ausgangsmaterial für eine möglichst wenige Stufen umfassende I-Synthese bieten sich, wie bereits früher[3] betont, vor allem o-Acetyl-benzoesäure und Phthalsäure an. Eine direkte Synthese von I aus einer Verbindung vom Typ VI setzt voraus, daß das „reduktive", zur Einführung der Methylgruppe dienende Reagens mit —CO · X rascher reagiert als mit der bereits vorhandenen Acetylgruppe.



X = Hal, OR, N< u. a.

VI

Die normalerweise für X zunächst in Betracht zu ziehenden Substituenten Hal und Methoxyl sind für eine direkte I-Synthese aus VI ungeeignet. X muß ein Substituent sein, dessen Bindungsverhältnisse zur CO-Gruppe verhältnismäßig labil sind, so daß seine Abtrennung nach erfolgter Umsetzung mit einem geeigneten, die Methylgruppe einführenden Reagens ohne Schwierigkeit erfolgen kann, etwa durch Hydrolyse, wenn man eine Umsetzung mit Methylmagnesiumhalogenid betrachtet:



(Gl. 1)

Im Rahmen unserer Untersuchungen von N-substituierten o-Acetylbenzoesäureamiden, von denen wir bereits 19 Derivate beschrieben haben, lag es deshalb nahe, eine Verbindung HNR_2 mit genügend schwach basischen Eigenschaften zu suchen, die sich noch bequem genug mit VI (X= Hal) zum Amid umsetzen läßt, andererseits jedoch nach weiterer Reaktion dieses Amids mit Methylmagnesiumhalogenid durch Hydrolyse entfernt werden kann. Hier erschienen uns gewisse Heterocyclen[30] H—N< von Interesse: Gl. 1 mit X = N<. Die bei diesen Reaktionen erzielten Ergebnisse sind in Patentschriften[31] niedergelegt und bleiben einer späteren Veröffentlichung vorbehalten.

---

[30] Zum Beispiel *H. A. Staab*, Angew. Chem. **68**, 754 (1956); **71**, 194 (1959).

[31] *R. Riemschneider*, 15. Mitt., Dtsch. Bund.-Pat. Anm. R 26 718 IV b/12 o vom 12. 11. 1959 und 4. Mitt., Anm. R 21 633 IV b/12 o vom 5. 8. 1957.

Ein gewisses Interesse verdient auch die Umsetzung des o-Acetylbenzoesäuremethylesters mit Methylmagnesiumbromid. Sie führte zwar nicht zu I, jedoch gibt das Reaktionsprodukt ebenso wie I mit Aminosäuren Farbreaktionen[14]. Die Zerlegung dieses Reaktionsproduktes ist aber verhältnismäßig schwierig, da der o-Acetylbenzoesäuremethylester die oben gemachte Voraussetzung nicht erfüllt: Der Unterschied der Reaktionsfähigkeit von Ester- und Acetylgruppe gegenüber dem Grignardreagens im Temperaturbereich von —70 bis +30° ist nicht groß genug.

Experimenteller Teil

o-Acetylbenzophenon

In einem 250-ccm-Dreihalskolben mit Rückflußkühler, Tropftrichter und KPG-Rührer wurde unter Rühren bei 80° Wasserbadtemperatur eine Lösung von 9 g (0,050 Mol) o-Acetyl-benzoylchlorid[23] in 100 ccm absol. Benzol zu 7,5 g (0,056 Mol) $AlCl_3$ in 50 ccm absol. Benzol gegeben. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde noch 1 Stde. bei gleicher Temp. gerührt. Nach dem Abkühlen und Zersetzen mit 200 g gestoßenem Eis und 15 ccm konz. HCl wurde die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Schicht mit Benzol extrahiert. Danach wurde mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene ölige Rückstand der Vakuumdestillation unterworfen: 6 g (66% d. Th.) gelblichgrünes Öl vom Sdp. 156°/0,6 mm, das nach mehrstdg. Aufbewahren bei Raumtemp. erstarrte. Nach dem Umkristallisieren aus Petroläther oder verd. Alkohol lag der Schmp. bei 77° (farblose, schuppenartige Kristalle).

$C_{15}H_{12}O_2$ (224,25). Ber. C 80,34, H 5,39. Gef. C 81,00, H 5,80.

o-Acetylbenzoesäure-methylester

a) 10 g (0,06 Mol) o-Acetylbenzoesäure[18] wurden mit 20 ccm absol. Methanol und 1 ccm konz. H_2SO_4 versetzt und unter Feuchtigkeitsausschluß über Nacht bei Raumtemp. stehen gelassen. Nach dem Verdünnen mit Wasser wurde das ausgeschiedene Öl abgetrennt und die wäßrige Phase ausgeäthert. Die Ätherauszüge wurden zusammen mit dem Öl mit wenig Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das nach dem Abdampfen des Äthers erhaltene ölige Rohprodukt destilliert: 8,5 g (78% d. Th.) vom $Sdp._{14}$ 137—139°.

b) In einem 100 ccm-Zweihalskolben mit gegen Feuchtigkeit geschütztem Rückflußkühler und Tropftrichter wurden 35 ccm absol. Methanol auf −10° abgekühlt. Danach wurden 8 g (0,067 Mol) $SOCl_2$ so zugetropft, daß die Reaktionstemp. 0° nicht überstieg. Anschließend wurden bei —5 bis −10° 10 g (0,061 Mol) o-Acetylbenzoesäure in kleinen Anteilen eingetragen und das Reaktionsgemisch unter häufigem Umschütteln bis zur völligen Lösung der Säure noch 2 Stdn. bei Raumtemp. stehen gelassen. Zur Beendigung der Reaktion wurde noch 30 Min. auf dem Wasserbad am Rückfluß gekocht und danach das überschüssige Methanol im Vak. abdestilliert. Der Rückstand wurde fraktioniert: 8,5 g (78% d. Th.), $Sdp._{14}$ 138—139°.

$C_{10}H_{10}O_3$ (178,18). Ber. C 67,40, H 5,60. Gef. C 67,60, H 5,90.

Der in analoger Weise nach a) bzw. b) in 77% Ausb. erhaltene o-Acetylbenzoesäure-äthylester siedet bei 144—146°/14 mm.

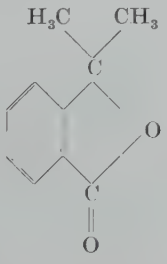
$C_{11}H_{12}O_3$ (192,21). Ber. C 68,80, H 6,25. Gef. C 68,50, H 6,40.

Umsetzung des o-Acetylbenzoesäure-methylesters mit Methylmagnesiumbromid

a) *in Äther:* Eine aus 0,8 g (0,033 Mol) Mg und Methylbromid in 40 ccm absol. Äther bereitete Grignardlösung wurde unter Rühren und Kühlung in Eiswasser tropfenweise mit einer Lösung von 5 g (0,028 Mol) o-Acetylbenzoesäure-methylester in 30 ccm absol. Äther versetzt. Es wurde noch 1 Stde. unter Erwärmen auf dem Wasserbad gerührt und nach anschließendem Abkühlen in einer Kältemischung vorsichtig mit 10proz. HCl zersetzt, wobei das feste, hellgelbe Reaktionsprodukt in Lösung ging. Die schwach gelb gefärbte Ätherschicht wurde abgetrennt und die wäßrige Phase ausgeäthert. Nach dem Waschen der vereinigten Ätherlösungen mit verd. $NaHCO_3$-Lösung, dann mit Wasser bis zur neutralen Reaktion sowie Trocknen über Na_2SO_4 wurde der Äther abdestilliert und der Rückstand destilliert: 3,2 g zähflüssiges Öl vom Sdp.$_{14}$ 148—152°, das mit Glykokoll die für I charakteristische Farbreaktion[14] gibt.

Ein entsprechendes Reaktionsprodukt ließ sich gewinnen, wenn das Grignardreagens zu dem Ester gegeben wurde[31].

Untersuchung des Reaktionsproduktes: Wegen seines konstanten Siedepunktes ließ sich das so erhaltene Reaktionsprodukt, auch in größerer Menge, nicht durch übliche fraktionierte Destillation in Komponenten zerlegen. Gegen die Anwesenheit von I im Reaktionsgemisch spricht die Tatsache, daß durch Extraktion mit Wasser kein I daraus isoliert werden konnte (100 ccm Wasser lösen ca. 0,84 g I bei 22°, 2,21 g I bei 40° und 5,04 g I bei 60°). Dieser Befund konnte durch das IR-Spektrum gestützt werden. Dem IR-Spektrum ist jedoch zu entnehmen, daß das zu erwartende Dimethylphthalid (VII) in



VII

dem Reaktionsprodukt enthalten ist. VII ist aber nicht für die Farbreaktion verantwortlich zu machen. — Wie Reihenversuche, bei denen die Temp. in dem Intervall von + 30 bis — 70° variiert wurde, ergaben, nimmt der mit Glykokoll erzielte Farbeffekt des jeweils erhaltenen Reaktionsgemisches um so mehr zu, je tiefer die Reaktionstemperatur gewählt wird. Die für das Reaktionsproduktgemisch ermittelten C-Werte liegen bei 72,6 bis 73,8%, die H-Werte bei 6,8%, was etwa der Summenformel $C_{10}H_{10}O_2$ entspricht.

b) *In Tetrahydrofuran (THF):* Zu einer in 40 ccm absol. THF aus 1,6 g (0,066 Mol) Mg und Methylbromid bereiteten Grignardlösung wurden bei

— 20° langsam 5 g (0,028 Mol) o-Acetylbenzoesäure-methylester in 25 ccm absol. THF getropft. Tieferes Abkühlen war wegen des bei — 23° einsetzenden Erstarrens der Reaktionslösung nicht möglich. Nach üblicher Aufarbeitung des öligen Reaktionsproduktes, das mit Glykokoll keine Farbreaktion[14] gab, wurden 3,2 g Dimethylphthalid (VII) erhalten, identifiziert durch Mischschmelzpunkt (Schmp. 67—68°).

Bevor erkannt wurde, daß eine Verbindung vom Typ VI als Ausgangsstoff für eine Synthese von I verwendet werden muß, sind einige, allerdings negativ verlaufende Versuche unternommen worden, die Acetylgruppe von VI vor einer weiteren Umsetzung mit Methylmagnesiumhalogenid oder Dimethylcadmium durch Überführung in das Oxim oder Ketal zu schützen:

o-Acetylbenzoesäure-oxim: 10 g (0,061 Mol) o-Acetylbenzoesäure wurden mit 6,4 g (0,092 Mol) Hydroxylamin-hydrochlorid, 30 ccm Pyridin und 100 ccm absol. Äthanol 3 Stdn. am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen der klaren Reaktionslösung kristallisierte das Oxim (10 g) aus und schmolz nach dem Umkristallisieren aus absol. Äthanol bei 157 –158°. Beim Kochen des Oxims in verd. bzw. konz. HCl ließ sich die o-Acetylbenzoesäure nicht wieder zurückgewinnen.

Bei der Umsetzung von 3 g Oxim mit 3,6 g PCl_5 bildete sich unter HCl-Entwicklung ein kristallines Produkt vom Schmp. 115—117° (aus absol. Äthanol). Nach dem Kochen in verd. NaOH und anschließendem Neutralisieren mit HCl wurde das o-Acetylbenzoesäure-oxim zurückgewonnen. — In einem weiteren Versuch mit verändertem Molverhältnis wurden aus 1,8 g Oxim mit PCl_5 1,7 g einer Verbindung vom Schmp. 136—138° erhalten. Nach dem Kochen in verd. NaOH und Neutralisation mit HCl fiel das Produkt unverändert aus. Die Analyse gab folgende für die Summenformel $C_9H_7O_2N$ zutreffende Werte:

Gef. C 66,80, H 4,90, N 9,10.

Mit $SOCl_2$ konnte keine Umsetzung des Oxims erzielt werden.

o-Acetylbenzoesäure-oxim wurde auch erhalten, wenn 2 g o-Acetylbenzoesäure-methylester mit 3 g Hydroxylamin-hydrochlorid in 10 ccm Pyridin und 20 ccm absol. Methanol 1½ Stdn. auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt wurden.

Versuche zur Darstellung der Ketale der o-Acetylbenzoesäure über den Methyl- bzw. Äthylester und entsprechende weitere Umsetzungen damit blieben ohne Erfolg.

Weitere Versuchsbeschreibungen in der 4. und 15. Mitt. dieser Reihe[31].

Reaktionen des 2,2-Dimethylcyclohexadienons, 2. Mitt.:[1]

Umsetzung mit Phenylmagnesiumbromid

Von

H. Budzikiewicz und **H. Janda**

Aus dem Organisch-chemischen Universitätsinstitut, Wien

(Eingegangen am 3. Oktober 1960)

Es wird gezeigt, daß 2,2-Dimethylcyclohexadienon (I) in gleicher Weise wie die o-Chinolacetate mit Phenylmagnesiumbromid unter praktisch ausschließlicher 1,4-Addition reagiert. Das Reaktionsprodukt ist das 2,2-Dimethyl-5-phenylcyclohexen-(3)-on-(1) (IIc). Es ergibt sich also der erwartete Unterschied von I gegen die o-Chinolacetate, da bei diesen, verbunden mit der 1,4-Addition der Grignardverbindung, Essigsäureabspaltung zum aromatischen System zurückführt.

In der ersten Arbeit dieser Reihe[1] haben wir die Absicht angekündigt, am 2,2-Dimethylcyclohexadienon als Modellsubstanz Reaktionen zu untersuchen, die bereits an o-Chinolacetaten und o-Chinondiacetaten durchgeführt worden sind, um an einem System, welches Aromatisierungsreaktionen wesentlich schwerer zugänglich ist als die Chinolacetate, die primären Reaktionsprodukte eines Cyclohexadienons feststellen zu können. In dieser Arbeit befassen wir uns mit der Einwirkung von *Grignard*-Reagens auf 2,2-Dimethylcyclohexadienon.

Bei den o-Chinolacetaten wurden bei dieser Reaktion folgende Ergebnisse erhalten:

1. Die Hauptreaktion ist im allgemeinen eine 1,4-Addition[2, 3] des Reagens an das konjugierte Carbonylsystem des o-Chinolacetates. Hiemit verbunden tritt Abspaltung des Acetoxyrestes und damit Aromatisierung ein[4].

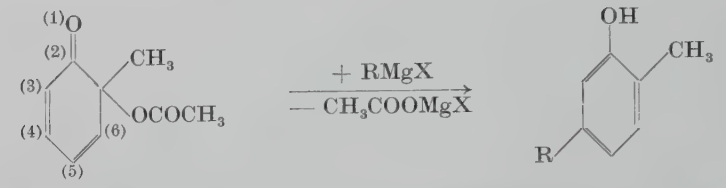
---

[1] 1. Mitt.: *F. Wessely, H. Budzikiewicz* und *H. Janda*, Mh. Chem. **91**, 456 (1960).

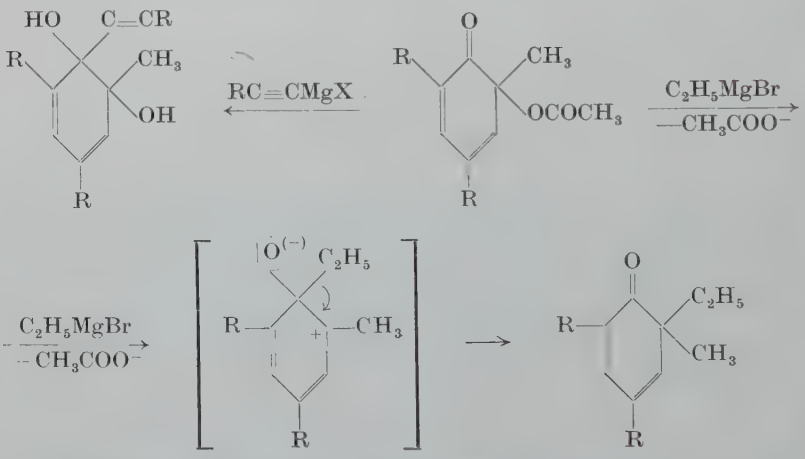
[2] *F. Wessely, L. Holzer* und *H. Vilcsek*, Mh. Chem. **83**, 1253 (1952).

[3] *F. Wessely, L. Holzer, F. Langer, E. Schinzel* und *H. Vilcsek*, Mh. Chem. **86**, 831 (1955).

[4] *O. Polansky, E. Schinzel* und *F. Wessely*, Mh. Chem. **87**, 24 (1956).



2. Neben der 1,4-Addition tritt auch 1,2-Addition auf. Der Prozentsatz an gebildetem 1,2-Additionsprodukt hängt sowohl von der Art des Chinolacetates als auch von der des Reagens ab[3, 5, 6]. Es entstehen hiebei entweder stabile Diole (bei Acetylengrignard[5, 6]) oder es tritt sofort *Wagner*-Umlagerung zu einem Cyclohexadienon ein (bei Alkyl- und Arylgrignard[3]), das dann noch ein weiteres Mol Reagens anlagert (s. u.).



3. Bei blockierter 4-Stellung des konjugierten Carbonylsystems kommt es neben einer 1,2-Addition zusätzlich zur 1,6-Addition[7].

4. Zink-organische Verbindungen addieren sich ebenfalls in 1,4-Stellung[8].

Die o-Chinondiacetate verhalten sich im Prinzip gleich, doch läuft hier noch eine Reihe anderer Folge- und Nebenreaktionen ab, so daß man mit einem sehr komplizierten Reaktionsgemisch zu rechnen hat[9, 10].

Das Bild, das sich bei der Durchsicht der Literatur bezüglich 2,2-Dialkyl- bzw. 2-alkyl-2-aryl-substituierter Cyclohexadienone bietet, ist auch nicht sehr einheitlich.

[5] *F. Wessely* und *E. Zbiral*, Ann. Chem. **605**, 98 (1957).
[6] *F. Wessely*, *E. Zbiral* und *E. Lahrmann*, Chem. Ber. **92**, 2141 (1959).
[7] Hierüber soll in Kürze berichtet werden.
[8] *A. Siegel* und *H. Keckeis*, Mh. Chem. **84**, 910 (1953).
[9] *F. Wessely* und *J. Kotlan*, Mh. Chem. **84**, 124 (1953).
[10] *W. Metlesics*, *E. Schinzel*, *H. Vilcsek* und *F. Wessely*, Mh. Chem. **88**, 1069 (1957).

Während in der p-Reihe ausschließlich 1,2-Addition beobachtet wurde (vgl. z. B.[11, 12, 13]), was mit den Ergebnissen bei p-Chinolen und ihren Acetaten übereinstimmt[14, 15], liegen bei den o-Verbindungen die Verhältnisse etwas komplizierter:

a) Für das von ihm untersuchte 2-Methyl-2-dichlormethylcyclohexadienon nimmt *K. Auwers* 1,4-Addition von Methylmagnesiumhalogenid an. Dies wird durch eine Reihe von Umwandlungsreaktionen der erhaltenen hydroaromatischen Verbindungen gestützt[16].

b) 2,2,4,6-Tetramethylcyclohexadienon wurde einer *Reformatski*-Reaktion unterworfen, die einen etwas undurchsichtigen Verlauf zeigte[17].

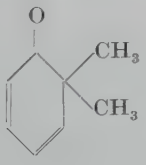
c) 2,4,6-Trimethyl-2-phenylcyclohexadienon gibt mit Phenylmagnesiumbromid in der Hauptsache 1,4-Addition, daneben auch in geringer Menge 1,2-Addition. Die Konstitution des 1,4-Additionsproduktes wurde auf Grund von spektroskopischen Daten und durch Umlagerungsreaktionen gesichert[3].

d) Das Verhalten des 2,4,6-Trimethyl-2-äthylcyclohexadienons, dessen Auftreten als Zwischenprodukt bei der Addition von Äthylmagnesiumbromid an Mesityl-p- und -o-chinolacetat als sehr wahrscheinlich angenommen wird, ist noch nicht genügend untersucht worden[3].

e) Verbindungen vom Typus eines Cyclohexen-(2)-ons, die man noch zum Vergleich heranziehen könnte, zeigen mit *Grignard*-Reagens 1,2-Addition[18, 19]. Nur bei Zusatz von Metallhalogeniden zum Reaktionsgemisch tritt 1,4-Addition bzw. eine Reihe anderer Reaktionen auf[19].

f) Das eventuelle Auftreten einer 1,6-Addition ist auch a priori nicht auszuschließen, da, wie die erste Arbeit dieser Reihe gezeigt hat, Cyclohexadienone sehr wohl dazu befähigt sind[1].

Es war daher von Interesse zu prüfen, wie das einfachste Dienon, das 2,2-Dimethylcyclohexadienon (I), bei dem die Beeinflussung durch die $CHCl_2$-Gruppe (vgl. oben unter a) bzw. die zusätzlichen Substitu-



$$+ C_6H_5MgBr \rightarrow C_{14}H_{16}O$$

I. A

---

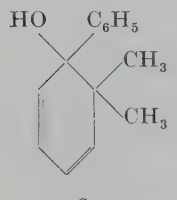
[11] *K. Auwers*, Ann. Chem. **352**, 219 (1906).
[12] *K. Auwers* und *W. Jülicher*, Ber. dtsch. chem. Ges. **55**, 2167 (1922).
[13] *M. S. Newman*, J. Amer. Chem. Soc. **81**, 6454 (1959).
[14] *F. Wessely, L. Holzer* und *H. Vilcsek*, Mh. Chem. **84**, 655 (1953).
[15] *E. Schinzel* und *F. Wessely*, Mh. Chem. **86**, 912 (1955).
[16] *K. Auwers* und *M. Hessenland*, Ber. dtsch. chem. Ges. **41**, 1790 (1908).
[17] *J. Schmitt*, Ann. Chem. **547**, 256 (1941).
[18] *J. P. Ferrin, T. B. Tom, N. L. Koslin, K. W. Greenlee, J. M. Derfer* und *C. E. Boord*, J. Org. Chem. **19**, 923 (1954).
[19] *M. S. Kharasch* und *P. O. Tawney*, J. Amer. Chem. Soc. **63**, 2308 (1941); *G. Büchi, O. Jeger* und *L. Ruzicka*, Helv. chim. acta **31**, 241 (1948); *U. Steiner* und *H. Schinz*, Helv. chim. acta **34**, 1508 (1951).

enten (vgl. S. 1045 unter b—e) wegfällt, mit Phenylmagnesiumbromid reagieren würde.

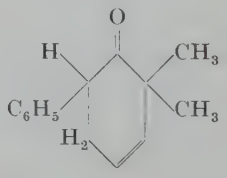
Setzt man I mit einem geringen Überschuß von Phenylmagnesiumbromid um, so erhält man in etwa 60% Ausbeute (ein Teil des eingesetzten Dienons geht immer durch Dimerisierung verloren) ein hellgelbes Öl (A). Die Analyse, die zur Formel $C_{14}H_{16}O$ führt, deutet auf die Anlagerung von einem Mol *Grignard*-Reagens an ein Mol Dienon, der Hydrierwert auf das Vorliegen einer aliphatischen Doppelbindung hin. Das IR-Spektrum des Reaktionsproduktes zeigt eine Carbonylgruppe, die sich zur C=C-Bindung nicht in Konjugation befindet (1714 K). Für das Vorliegen einer CO-Gruppe spricht auch die Bildung eines Oxims sowie eines Dinitrophenylhydrazons und die Tatsache, daß A aus dem *Girard*-P-Derivat wieder unverändert zurückgewonnen werden kann. Der Test auf aktive Methylengruppen nach *Feigl*[20] verläuft positiv.

Der oxydative Abbau des Reaktionsproduktes mit alkalischer Permanganatlösung ergab Dimethylmalonsäure und Benzoesäure. Die Bildung von Benzoesäure war zu erwarten, Dimethylmalonsäure konnte aber nur entstehen, wenn benachbart zur 2,2-Dimethylgruppierung des Additionsproduktes (A) je ein unsubstituiertes C-Atom vorhanden ist. Dies schließt eine 1,6-Addition an das konjugierte Carbonylsystem von I aus.

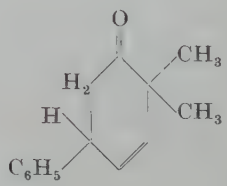
II.



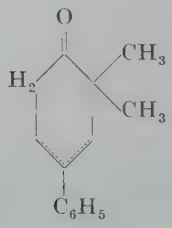
a



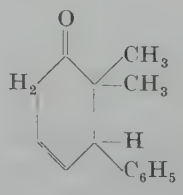
b



c



d



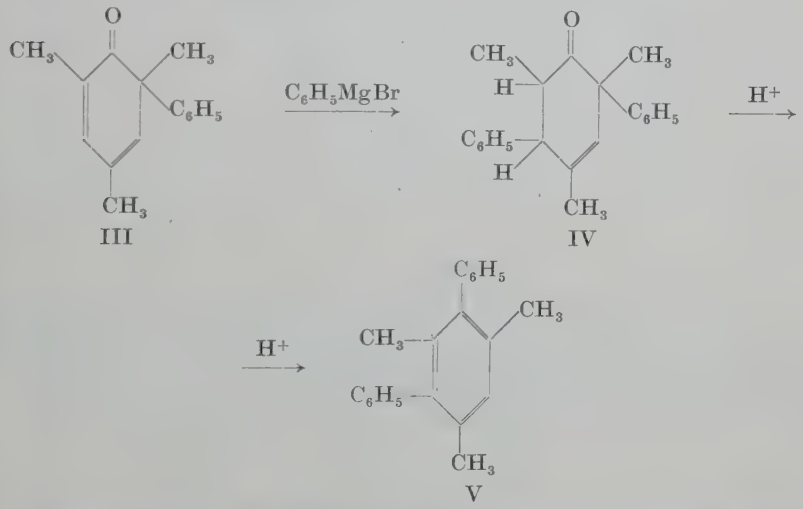
e

Auf Grund der bisher angeführten Ergebnisse lassen sich somit für das Additionsprodukt A folgende Strukturen ausschließen: IIa ist im Widerspruch mit der Tatsache, daß eine Ketogruppe vorhanden ist und

[20] *F. Feigl*, Tüpfelanalyse, Org. Teil (Akad. Verlagsges., Frankfurt a. M. 1960), S. 305.

die Hydroxylgruppe fehlt, IIb, daß der *Feigl*-Test auf aktive CH_2-Gruppen positiv ist, und IIe, daß sich unter den Oxydationsprodukten Dimethylmalonsäure (s. o.) findet.

Weitere denkbare Formulierungen mit konjugierter CO-Gruppe sind auf Grund des IR-Spektrums ebenfalls auszuschließen. Es steht somit nur mehr IIc und IId zur Diskussion. Der Versuch, A durch Säurekatalyse in das aromatische System umzulagern, wie es bei dem aus 2,4,6-Trimethyl-2-phenylcyclohexadienon (III) durch 1,4-Addition von Phenylmagnesiumbromid entstandenen IV zu V gelang, schlug fehl, was wohl auf die bedeutend geringere Beweglichkeit des Methyl- gegenüber dem Phenylrest zurückzuführen ist.

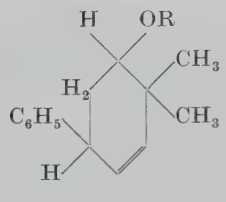


Auch Reduktion der Ketogruppe von A mit $LiAlH_4$ zu einem sekundären Alkohol (VIa) und nachfolgende Dehydrierung mit Pd-Kohle führte nicht zu einem V analogen Produkt, sondern unter Eliminierung einer CH_3-Gruppe zu dem 4-Methylbiphenyl, das durch Mischschmp. mit einem authentischen Präparat identifiziert werden konnte. Eine derartige Eliminierung von Methylgruppen bei Dehydrogenierungen ist in der Literatur beschrieben[21]. Da sich im 4-Methylbiphenyl der Phenylrest und die Methylgruppe in p-Stellung zueinander befinden, ist für A die Formel IIc bereits sehr wahrscheinlich.

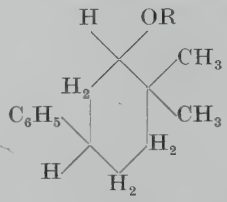
VIa geht beim Behandeln mit Acetanhydrid-Acetylchlorid in sein Acetat VIb über, das sich glatt zu dem entsprechenden Cyclohexanderivat VIIb aushydrieren läßt. VIIb erhält man auch durch Hydrieren von VIa und nachfolgendes Acetylieren, so daß eine eventuelle Umlagerung von VIa bei der Behandlung mit Acetanhydrid-Acetylchlorid ausgeschlossen werden kann.

[21] *R. P. Linstead* und *S. L. S. Thomas*, J. Chem. Soc. [London] **1940**, 1127.

Zum endgültigen Konstitutionsbeweis von A wählten wir schließlich noch folgenden Weg: Es wurde die aliphatische Doppelbindung in II c



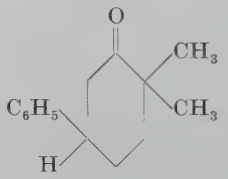
VI
a: R = H
b: R = $COCH_3$



VII
a: R = H
b: R = $COCH_3$

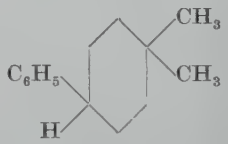
aushydriert und hierauf das so erhaltene Cyclohexanonderivat (VIII) nach *Huang-Minlon*[21a] zu einem 1,1-Dimethyl-4-phenylcyclohexan (IX) reduziert.

II c $\xrightarrow[Pd-C]{H_2}$



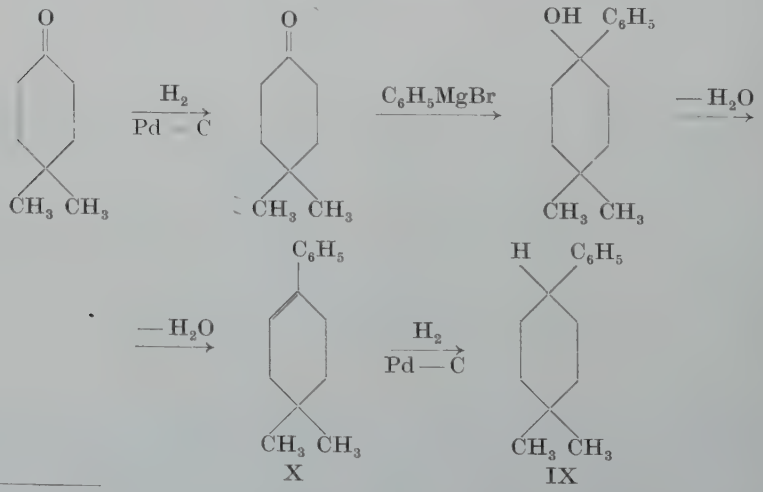
VIII

$\longrightarrow$



IX

Ein Vergleichspräparat stellten wir auf dem durch die folgende Formelreihe angegebenen Weg, ausgehend vom 4,4-Dimethylcyclohexenon[22], dar. Die Identität der auf beiden Wegen erhaltenen Verbindungen (IX) wurde durch Vergleich der IR-Spektren erwiesen.



[21a] *Huang Minlon*, J. Amer. Chem. Soc. **68**, 2487 (1946).
[22] *W. Franke* und *J. Bueren*, DBP 833 645 (1952), Chem. Abstr. **47**, 2205a (1953).

Über die Einwirkung von Phenyllithium auf das 2,2-Dimethylcyclohexadienon, die einen anderen Verlauf nimmt, soll gesondert berichtet werden.

Herrn Prof. Dr. *F. Wessely*, mit dessen Unterstützung diese Arbeit entstanden ist, sind wir für seine wertvollen Anregungen und sein stetes Interesse zu besonderem Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil

1. Darstellung von A (IIc):

Zu 0,3 Mol Phenylmagnesiumbromid in 100 ml absol. Äther ließen wir 7,37 g 2,2-Dimethylcyclohexadienon (I) (0,06 Mol) (frisch dargestellt aus Cyclopentadien[23]), in 50 ml absol. Äther gelöst, unter Rühren zutropfen. Dabei trat Selbsterwärmung auf. Nach 10 Min. Kochen unter Rückfluß und 10stdg. Stehen des Gemisches war noch überschüssiges *Grignard*reagens vorhanden (Test nach *Gilman*[24] positiv). Hierauf wurde mit Eis-Ammonchloridlösung zersetzt und mit verd. HCl angesäuert. Die durch Ausäthern erhaltene Lösung wurde mit NaCl getrocknet und der Äther abdestilliert. Aus dem Rückstand erhielten wir nach Abtrennung des Biphenyls durch Destillation bei 0,4 Torr im Kugelrohr (Badtemp. 115—120°) in 65% Ausb. IIc als hellgelbes Öl; $n_D^{20} = 1{,}5550$.

$C_{14}H_{16}O$. Ber. C 84,0, H 8,1. Gef. C 83,2, H 7,8.

Das *2,4-Dinitrophenylhydrazon* von IIc schmolz bei 154—155° (aus Methanol).

$C_{20}H_{20}N_4O_4$. Ber. C 63,2, H 5,3, N 14,7. Gef. C 63,4, H 5,5, N 15,0.

Das *Oxim* von IIc wurde analog zur Vorschrift von *F. M. Beringer* und *I. Ugelow*[25] dargestellt und hat einen Schmp. 110—111° (aus Methanol).

$C_{14}H_{17}NO$. Ber. N 6,51. Gef. N 6,32.

2. Kaliumpermanganatoxydation von IIc:

IIc wurde mit einer wäßr. Lösung von $KMnO_4$ und Na_2CO_3 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, überschüssiges $KMnO_4$ mit H_2O_2 zerstört, die Lösung mit HCl angesäuert und mit Äther extrahiert. In dem Ätherrückstand ließen sich papierchromatographisch Dimethylmalonsäure und Benzoesäure nachweisen. Nach präparativer Trennung durch Vakuumsublimation konnten die beiden Säuren auch noch durch Mischschmp. mit authentischen Präparaten identifiziert werden.

3. Darstellung von VIa:

Zu 0,45 g $LiAlH_4$ in 80 ml absol. Äther wurden unter Rühren 1,96 g IIc, in wenig absol. Äther gelöst, zugetropft. Dabei trat starke Selbsterwärmung auf. Es wurde 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, das überschüssige $LiAlH_4$ mittels Essigester entfernt, das Reaktionsgemisch mit NH_4Cl-Lösung zersetzt und mit verd. HCl angesäuert. Nach der Extraktion mit Äther wurde

[23] *K. Alder, F. H. Flock* und *H. Lessenich*, Chem. Ber. **90**, 1709 (1957).
[24] *H. Gilman* und *F. Schulze*, J. Amer. Chem. Soc. **47**, 2002 (1925).
[25] *F. M. Beringer* und *I. Ugelow*, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 2635 (1953).

mit Na_2SO_4 getrocknet und der Äther abdestilliert. Der Rückstand kristallisierte spontan (VIa). Schmp. (aus Äther-Methanol) 68—69°. Ausb. 100%.

Die Verbindung erwies sich als sehr hygroskopisch.

$C_{14}H_{18}O$. Ber. C 83,1, H 9,0. Gef. C 82,9, H 9,9.

4. Hydrierung von VIa:

VIa wurde in Äthanol mit 10proz. Pd—C hydriert und lieferte unter Aufnahme von 1 Mol H_2 VIIa. Schmp. 82°.

5. Acetylierung von VIa:

VIa lieferte bei 2stdg. Erhitzen mit Acetanhydrid und Acetylchlorid die entsprechende Acetylverbindung (VIb). Schmp. (aus Petroläther) 33—34°.

$C_{16}H_{20}O_2$. Ber. C 78,7, H 8,3. Gef. C 78,9, H 8,3.

Das IR-Spektrum zeigt Banden bei 1740 K und 1235 K, die einem Ester zugeordnet werden können.

6. Hydrierung von VIb:

VIb lieferte bei der Hydrierung in Äthanol mit 10proz. Pd—C unter Aufnahme von 1 Mol H_2 eine Verbindung vom Schmp. 44° (VIIb), die sich als mit dem Acetylierungsprodukt von VIIa identisch erwies.

7. Bildung von p-Methylbiphenyl aus VIa:

VIa ergab bei 64stdg. Erhitzen mit 10proz. Pd—C auf 300° und nachfolgender Dest. bei 0,1 Torr (Badtemp. 130°) Kristalle vom Schmp. 44—46° (aus Äther), deren Mischschmp. mit einem nach *Gomberg* und *Bachmann*[26] hergestellten p-Methylbiphenyl keine Depression zeigte.

8. Darstellung von VIII:

IIc wurde in Äthanol mit 10proz. Pd—C hydriert. Die Destillation bei 0,5 Torr (120° Badtemp.) ergab VIII als farbloses Öl. Sein *2,4-Dinitrophenylhydrazon* hatte einen Schmp. von 151—152° (aus Methanol).

$C_{20}H_{22}N_4O_4$. Ber. N 14,7. Gef. N. 14,8.

9. Darstellung von IX:

0,68 g VIII wurden nach *Huang Minlon*[21a] reduziert. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde IX durch Kugelrohrdestillation bei 0,05 Torr (Badtemp. 75°) als farbloses Öl erhalten.

10. Vergleichssynthese von IX:

4,4-Dimethylcyclohexen-(2)-on-(1)[22] wurde durch katalyt. Hydrierung in 4,4-Dimethylcyclohexanon übergeführt.

Zu 0,06 Mol Phenylmagnesiumbromid in absol. Äther wurden unter Rühren 0,02 Mol 4,4-Dimethylcyclohexanon, in absol. Äther gelöst, zugetropft. Dabei trat starke Selbsterwärmung auf. Nach 3 stdg. Erhitzen unter Rückfluß wurde mit Ammonchlorid zersetzt und wie üblich aufgearbeitet. Ausb. 1,75 g *Carbinol.*

[26] *M. Gomberg* und *J. C. Pernert*, J. Amer. Chem. Soc. **48**, 1372 (1926).

0,82 g *Carbinol* wurden zur Wasserabspaltung mit Acetylchlorid und Acetanhydrid 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt und nach dem Abkühlen auf Eis gegossen. Nach 2stdg. Stehen wurde ausgeäthert, der Ätherauszug mit Wasser, Bicarbonat und Wasser gewaschen, und mit NaCl getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers lieferte der Rückstand bei der Destillation bei 0,01 Torr (Badtemp. 90°) 400 mg X, das bei der katalyt. Hydrierung mit 10proz. Pd—C in Äthanol eine farblose Flüssigkeit lieferte. Das IR-Spektrum bestätigte die Identität dieser Verbindung mit IX.

Die Analysen wurden im Mikrolaboratorium des Organisch-chemischen Instituts von Herrn *H. Bieler* ausgeführt. Die IR-Spektren wurden von Herrn Dr. *J. Derkosch* auf einem IR-Spektrophotometer (Perkin-Elmer, Modell 21) aufgenommen und interpretiert. Der Gesellschaft für Teerverwertung, Duisburg-Meiderich, und ihrer Wiener Vertretung danken wir für die Überlassung von Dicyclopentadien.

Über die Einwirkung von Diazomethan auf o-Chinolacetate, 6. Mitt.:[1]

Darstellung von 6-Methylindazolchinon

Von

H. Budzikiewicz und **Olfat Salem Ibrahim**

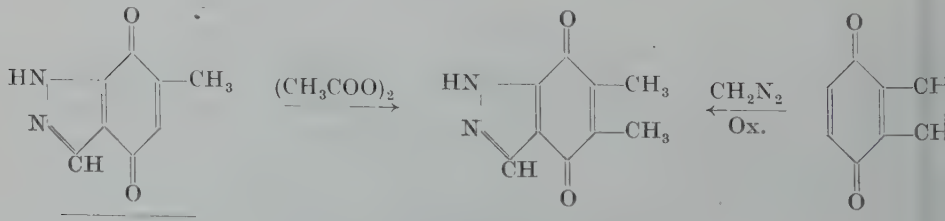
Aus dem Organisch-chemischen Universitätsinstitut, Wien

(Eingegangen am 10. Oktober 1960)

Es wird gezeigt, daß 6-Methyl-7-hydroxyindazol IV bei der Oxydation mit Kaliumnitrosodisulfonat in das entsprechende p-Chinon I übergeht, während bei Oxydation mit Sauerstoff oder Jod oxydative Dimerisierung zu einem Diphenochinon VI eintritt. Durch diese Versuche konnte auch die Konstitution der Verbindung, die *Spruit*[2] durch Einwirkung von Diazomethan auf Toluchinon erhalten hatte, gesichert werden.

Spruit berichtet in einer Arbeit über die Einwirkung von Diazomethan auf p-Chinone[2] über die Entstehung eines 1:1-Additionsproduktes von Diazomethan und Toluchinon, dem er die Konstitution I zuschreibt. Bei dieser Formulierung, bei der besonders die Stellung der Methylgruppe unsicher ist, stützt er sich hauptsächlich auf folgende Befunde:

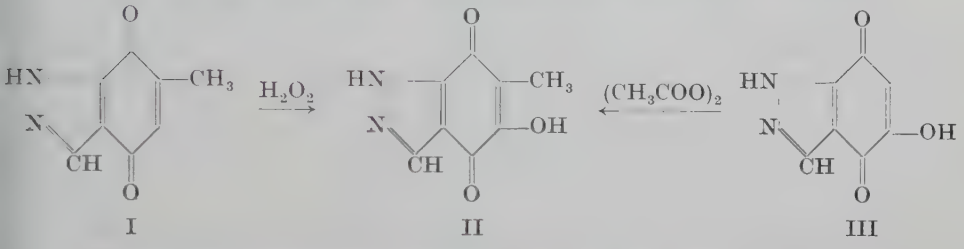
1. Führt man in I mit Hilfe von Diacetylperoxyd eine Methylgruppe ein, so erhält man eine Verbindung, die mit dem Addukt von Diazomethan an 2,3-Dimethylchinon identisch ist:



[1] 5. Mitt.: *G. Spiteller*, Mh. Chem. **91**, 155 (1960).

[2] *C. J. P. Spruit*, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas **74**, 737 (1955).

2. Durch Behandeln mit Wasserstoffperoxyd läßt sich I in eine Verbindung II überführen, die auch durch Methylierung mittels Diacetylperoxyd aus III erhalten werden kann. III entsteht seinerseits durch *Thiele*-Acetylierung aus dem unsubstituierten Indazolchinon (I, statt CH_3: H) und nachfolgende Verseifung und Oxydation. Die Stellung der bei der *Thiele*-Reaktion neu eintretenden Acetoxylgruppe und somit der OH-Gruppe in III wird nur auf Grund eines Analogieschlusses wahrscheinlich gemacht.



I II III

Spruit meint abschließend wörtlich: „We feel we have given sufficient additional chemical evidence for the proposed structures. It is, however, admitted that the problem calls for further investigation."

Neben den von *Spruit* angeführten chemischen Befunden sprechen auch noch theorische Überlegungen für die angegebene Formulierung: Für die Addition von Diazomethan an Chinone gibt es heute zwei Anschauungen; die ältere, die einen stufenweisen Mechanismus formuliert, und die neuerdings von *Huisgen*[3] vertretene, die eine 1,3-dipolare Addition annimmt. Beide führen zusammen mit den von *Erdtman*[4] über die Addition an monosubstituierte p-Chinone erarbeiteten Ergebnissen zu der Folgerung, daß die Addition im Sinn der Formel I stattfinden sollte.

Ein eindeutiger Konstitutionsbeweis lag demnach bisher nicht vor. Es lag nahe, eine unabhängige Vergleichssynthese von I so zu führen, daß man 6-Methyl-7-hydroxyindazol oxydativ in das entsprechende Chinon überführt. Wie in früheren Arbeiten gezeigt werden konnte[5, 6], ist 6-Methyl-7-hydroxyindazol (IV) tatsächlich sehr oxydationsempfindlich, doch geht es bei der Behandlung mit Sauerstoff bzw. Jod nicht in I, sondern in ein Diphenohydrochinon (V) und weiter in ein Diphenochinon (VI) über.

Es schien also, daß bei radikalischer Oxydation die oxydative Dimerisierung gegenüber einer Bildung von p-Chinon bevorzugt ist. Bei der Oxydation von 6-Methyl-7-hydroxyindazol mit Kaliumnitrosodisul-

---

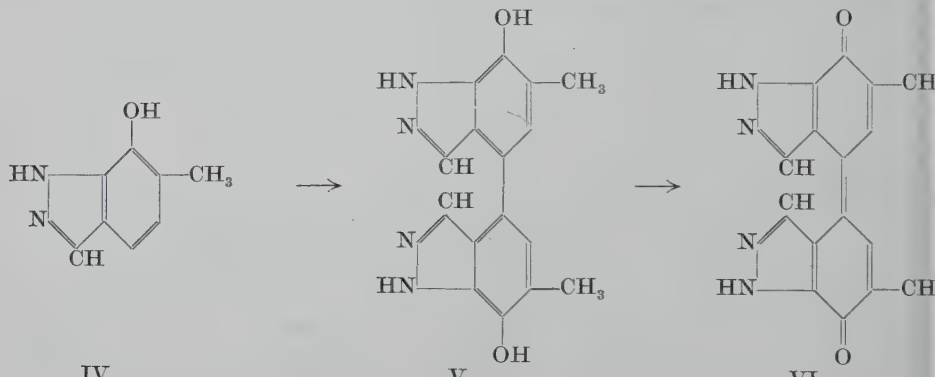
[3] *R. Huisgen,* in „10 Jahre Fonds der Chemischen Industrie", Verband der Chemischen Industrie e. V., Düsseldorf, 1960.

[4] *H. Erdtman,* Proc. Royal Soc. London **A, 143,** 177 (1933); Svensk Kem. Tidskr. **44,** 135 (1932); Chem. Abstr. **28,** 1337 (1934); Chem. Zbl. II, **1932,** 2451.

[5] *F. Wessely, E. Schinzel, G. Spiteller* und *P. Klezl,* Mh. Chem. **90,** 96 (1959).

[6] *G. Spiteller* und *F. Wessely,* Mh. Chem. **90,** 839 (1959).

fonat (*Frémy*schem Salz) entstand jedoch nicht das schwarzrote Diphenochinon VI, sondern eine in hellgelben Blättchen kristallisierende Substanz. Das IR-Spektrum dieser Verbindung zeigte Banden, die einem

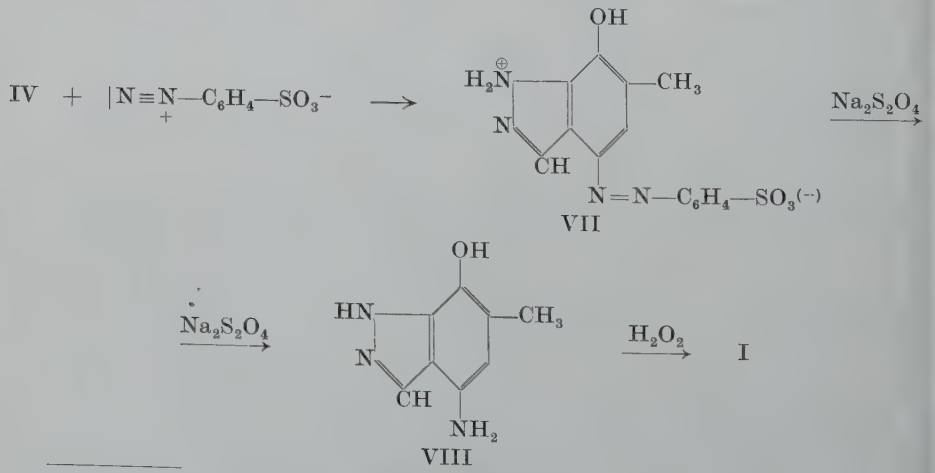


IV V VI

konjugierten Keton vom Typus eines Chinons, nicht aber Diphenochinons (1670 K), und einer NH-Gruppe (3250 K) zugeschrieben werden können. Hinweise auf eine OH-Gruppe fehlen. Es war also anscheinend tatsächlich das erwartete Indazolchinon (I) entstanden.

Dieses Ergebnis stimmt auch mit den Befunden von *Teuber*[7] überein, der bei der Oxydation eines 7-Hydroxyindolderivates mit Kaliumnitrosodisulfonat ebenfalls ein p-Chinon erhalten hat.

Um I noch durch eine unabhängige zweite Synthese zu erhalten, beschritten wir den durch die folgende Formelreihe wiedergegebenen Weg[8, 9]:

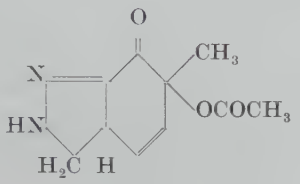


VII VIII

[7] *H.-J. Teuber* und *G. Staiger*, Chem. Ber. **89**, 489 (1956).
[8] Org. Syntheses, Coll. Vol. II, 39.
[9] Org. Syntheses, Coll. Vol. I, 383.

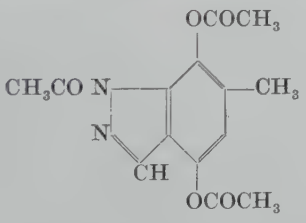
Da I nur einen sehr unscharfen Zersetzungspunkt zeigt, wurde die Identität der auf den beiden Wegen erhaltenen Produkte IR-spektroskopisch festgestellt.

In gleicher Weise erhält man I, wenn das 6-Methyl-7-hydroxyindazol bei der Kupplung mit diazotierter Sulfanilsäure erst in situ gebildet wird, d. h. wenn man das durch Addition von Diazomethan an 2-Methyl-o-chinolacetat erhaltenen „Primärprodukt" IX[6], aus dem das 6-Methyl-7-hydroxyindazol durch Abspaltung von Essigsäure entsteht, zur Kupplungsreaktion einsetzt.



IX

Der Vergleich der von uns erhaltenen Verbindungen I mit einem nach der Vorschrift von *Spruit* dargestellten Präparat erfolgte durch IR-Spektrenvergleich sowie durch Mischschmp. und Spektrenvergleich der durch reduktive Acetylierung erhaltenen Indazolhydrochinon-triacetate (X).



X

Die von *Spruit* für seine Additionsverbindung angenommene Formulierung konnte also auf diesem Weg bestätigt werden. Weiters scheint es als erwiesen, daß 6-Methyl-7-hydroxyindazol bei der Oxydation — je nach der Art des Oxydationsmittels — entweder in ein Chinon oder ein Diphenochinon übergeführt wird.

Herrn Prof. Dr. *F. Wessely*, mit dessen Unterstützung diese Arbeit entstanden ist, sind wir für seine wertvollen Anregungen und sein stetes Interesse zu besonderem Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil

Ausgangsmaterialien: 6-Methyl-7-hydroxyindazol sowie das „Primärprodukt" IX wurden aus 2-Methyl-o-chinolacetat, wie früher angegeben[5], dargestellt.

Oxydation von 6-Methyl-7-hydroxyindazol mit K-Nitrosodisulfonat: Zu einer Lösung von 0,9 g KH_2PO_4 in 200 ml H_2O wurden 0,5 g Kalium-nitrosodisulfonat in 50 ml H_2O und hierauf 0,3 g 6-Methyl-7-hydroxyindazol, in wenig Methanol gelöst, zugesetzt. Nach ca. 10 Min. Schütteln wurde das Reaktionsgemisch über Nacht bei Zimmertemp. stehen gelassen, wobei sich gelblichweiße Kristalle (I) abschieden. Diese wurden abgesaugt und zeigten, aus CH_2Cl_2 umkristallisiert, einen Zersp. von 245—250°.

Darstellung von I aus 6-Methyl-7-hydroxyindazol analog zur Vorschrift von *Fieser*[8, 9]: Eine Suspension von diazotierter Sulfanilsäure (dargestellt nach der angegebenen Vorschrift aus 1,05 g Sulfanilsäure) wurden zu einer Lösung von 0,72 g 6-Methyl-7-hydroxyindazol in 6 ml 2,8 n NaOH bei 5° unter Rühren zugesetzt. Nach einstdg. Stehen bei Zimmertemp. wurde der gebildete rote Azofarbstoff VII, der als Zwitterion beträchtlich in Wasser löslich ist, durch Aussalzen mit NaCl und Zentrifugieren aus der Lösung abgeschieden, neuerlich in Wasser suspendiert und nach Zusatz von 4,8 g $Na_2S_2O_4$ 15 Min. am Wasserbad erwärmt. Zu der nunmehr orange gefärbten Lösung wurde hierauf H_2O_2 im Überschuß zugesetzt und nach einigen Minuten mit CH_2Cl_2 extrahiert. Nach dem Eindampfen erhielten wir orangerote Kristalle von I. Ausb. ca. 10% d. Th.

In analoger Weise wurde I aus dem „Primärprodukt" IX dargestellt. Ausb. ebenfalls ca. 10%.

Die Reduktion von I zu X erfolgte wie von *Spruit* angegeben[2]. Schmp. 165—166°.

Für die Aufnahme und Interpretation der IR-Spektren danken wir Herrn Dr. *J. Derkosch*.

Zur Reindarstellung von Ytterbiumoxyd

Von

A. Brukl und **Helga Auer-Welsbach**

Aus dem Anorganisch-chemischen Institut
der Universität Wien

Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 14. September 1960)

Es wird eine präparative Methode zur Abtrennung von Ytterbium aus angereicherten Erdpräparaten mittels Elektrolyse an Quecksilberkathoden beschrieben. Für die Ytterbiumelektrolyse wurde bei einem Verhältnis von 1 Ln_2O_3 zu 4 Mol Citronensäure und Einstellung von pH = 7,0 ein geeigneter Elektrolyt gefunden. Ytterbium zeigt ein wesentlich anderes Verhalten als Samarium und Europium; die bei der Elektrolyse dieser beiden Elemente erhaltenen Ergebnisse sind daher nur bedingt anwendbar.

In der Reihe der Seltenen Erden bilden Samarium, Europium und Ytterbium stabile zweiwertige Oxydationsstufen; demzufolge ist eine elektrolytische Reduktion zum Metall an Quecksilberkathoden sowie eine anschließende Abtrennung von den übrigen Erdmetallen leicht durchzuführen. Für Sm und Eu wurde eine solche Trennung und Reindarstellung auch in halbtechnischem Ausmaße durchgeführt[1]. Yb dagegen ist lediglich im Hinblick auf grundsätzliche Möglichkeiten untersucht worden, eine ähnliche Reinigung wird jedoch in der Literatur bisher nicht beschrieben. Die zweiwertigen Ceriterden Sm und Eu stehen durch Ionenradius und chemisches Verhalten dem Strontium sehr nahe, während zweiwertiges Yb zufolge der Lanthanidenkontraktion weitgehend dem Calciumion entspricht. An dieser Stelle sei deshalb auch das unterschiedliche Verhalten von Ca und Sr an Quecksilberkathoden bei der Elektrolyse wäßriger Lösungen erwähnt.

---

[1] *Senta Schois*, Diss. Universität Wien, 1957.

Das relativ schwer lösliche Ytterbium(II)-sulfat kann zu einer Reindarstellung auf elektrolytischem Wege herangezogen werden[2]. Die Reduktion von Yb mittels Na-Amalgam wurde von *Marsh*[3] beschrieben, der unbeständiges Yb-Amalgam durch 2 Min. langes Schütteln einer Erdacetatlösung mit Na-Amalgam darstellen konnte. Nach diesem Autor[4] ist auch eine elektrolytische Reduktion von Yb über Na-Amalgam aus essigsaurer Lösung möglich; sie führt jedoch zu unbefriedigenden Ausbeuten. Nach übereinstimmenden Angaben von *Marsh*[3], *McCoy* und *Hammond*[5] sowie *Möller* und *Kremers*[6] ist bei derartigen Reduktionen nur das Acetation verwendbar.

Nach *Vickery*[7] ist Yb-Amalgam reaktionsfähiger und elektropositiver gegen derartige Lösungen als Sm- und Eu-Amalgam; innerhalb der Reihe der Seltenen Erden nimmt demzufolge die Amalgambildung ab.

Die nachstehend ausgeführten Untersuchungen deuten darauf hin, daß es bei der Umsetzung von Yb-Salzen in Gegenwart von Na-Ionen mit Amalgam unmöglich ist, Yb aus essigsaurer Lösung zu entfernen. Die Umsetzung von Na-Amalgam mit Ytterbium(III)-acetat allein geht jedoch bevorzugt vor sich.

Zur Reinigung von Ytterbiumoxyd wurden deshalb ähnliche Versuche wie für die Gewinnung von Europium- und Samariumoxyd durchgeführt. Vorversuche zur elektrolytischen Abtrennung von Yb zeigten, daß essigsaure Lösungen, deren pH durch Zugabe von Natriumcarbonat auf 6,5 gebracht worden war, nicht zu einer gewünschten Ausbeute führen, da bereits eine Bildung von Hydroxyden an der Kathode einsetzt. Es wurde daher versucht, den pH-Bereich durch Citratlösungen, welche Yb komplex in Lösung halten, zu vergrößern.

Bei dieser Elektrolyse handelt es sich um die Umladung von Ionen (Reduktion von Yb^{2+} zu Yb^{3+}) sowie um die Abscheidung von Erd- bzw. Alkaliionen. Die Potentiale dieser Vorgänge sind gegen eine gesättigte Kalomelelektrode gemessen (Tab. 1).

Tabelle 1. Redox- und Abscheidungspotentiale

Redoxpotentiale		Abscheidungspotentiale	
Yb^{3+}/Yb^{2+}	— 1,17 V	Yb^{2+}/Yb^{0}	— 2,05 V
		Na (K)	— 2,15 V
		Li	— 2,35 V

[2] *A. Brukl*, Angew. Chem. **50**, 28 (1937).
[3] *J. K. Marsh*, J. Chem. Soc. [London] **1937**, 1367.
[4] *J. K. Marsh*, J. Chem. Soc. [London] **1943**, 8.
[5] *McCoy* und *R. Ph. Hammond*, J. Amer. Chem. Soc. **64**, 1009 (1942).
[6] *Th. Moeller* und *H. E. Kremers*, Ind. Engng. Chem., Anal. Ed. **17**, 798 (1945).
[7] *R. C. Vickery*, „Chemistry of the Lanthanons", New York **1953**, S. 139, 173.

Nach *Noddack* und *Brukl*[8] führt die Reduktion von Sm, Eu und Yb über zweiwertige Zwischenstufen, wobei die Potentialwerte von Konzentration, Anion, pH und Leitsalz abhängen. Bei genügend großer Stromdichte erfolgt bei niedrigem pH ca. 70% des Stromtransportes durch die Wasserstoffentladung, bei höherem dagegen durch die Abscheidung der Metalle. Obwohl die Alkalimetalle unedlere Abscheidungspotentiale aufweisen als Yb, bildet sich während der Elektrolyse zuerst ein Alkaliamalgam; demnach wird Yb^{2+} reduziert gemäß:

$$2\,K + Yb^{2+} = Yb^{0} + 2\,K^{+}.$$

Die Annahme, daß Alkaliionen bei der Elektrolyse von Yb eine Rolle spielen, wird durch Versuche von *Yntema*[9] bestätigt. Eine elektrolytische Reduktion zu Metall ist ohne Anwesenheit von Alkaliionen im Elektrolyten nicht durchführbar; was die Annahme obiger Reaktion bestätigt.

Im folgenden sollen nun Versuche zu einer vollständigen präparativen Abtrennung von Yb aus Erdgemischen beschrieben werden.

Für diese Untersuchungen standen vorgereinigte Yttererdenpräparate aus der Präparatensammlung von Dr. *C. Auer von Welsbach* zur Verfügung, deren Zusammensetzung auf röntgenspektrographischem Wege ermittelt wurde.

Abb. 1 zeigt schematisch die Versuchsapparatur. Die zu elektrolysierende Lösung 1 befand sich in einem ca. 500 ml fassenden Gefäß I, das mit einem Doppelmantel versehen war, durch den Kühlwasser geleitet werden konnte. Als Anode 2 diente ein Platinplättchen, Durchmesser 11 mm, während die Kathode Quecksilber war (Oberfläche ca. 27 cm²). Die Stromzuführung erfolgte durch einen eingeschmolzenen Platindraht 3. Der Rührer 4 durchmischte die Lösung und bewegte das Amalgam 5. Nach Beendigung des jeweiligen Versuches konnte das gebildete Amalgam durch Öffnen der beiden Hähne in das niedriger gelegene Zersetzungsgefäß II abgelassen werden, wobei die Zerlegung des Amalgams mit einem Metallrührer (V_2A-Stahl) in Essigsäure erfolgte.

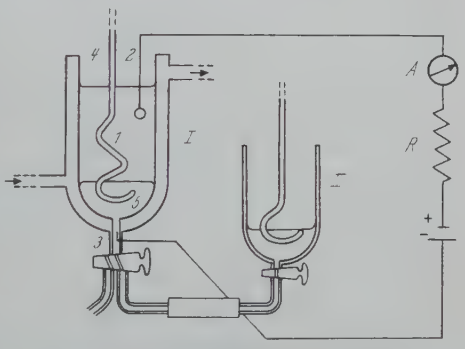


Abb. 1. Versuchsapparatur für die Ytterbiumelektrolyse

Für die Vorversuche diente eine Lösung von 15 g Erdoxyd (60% Yb, 20% Lu, Rest Tm und Er), 15 g Essigsäure, 30 g K_2CO_3 und 250 ml Wasser.

Bei einer Stromdichte von 0,077 A/cm² konnte auch bei langer Elektrolyse (einige Stdn.) keine Bildung von Yb-Amalgam beobachtet werden.

Ein gleicher Ansatz mit 10 g LiOH statt 30 g K_2CO_3 zeigte ebenfalls keine Yb-Amalgambildung.

---

[8] *W. Noddack* und *A. Brukl*, Angew. Chem. **50**, 362 (1937).

[9] *L. F. Yntema*, J. Amer. Chem. Soc. **52**, 2782 (1930).

Da sich bei obigen Ansätzen ein pH = 4,5 gemäß dem Acetatpuffergleichgewicht einstellt, lassen sich diese negativen Ergebnisse durch Erreichen eines zu kleinen pH-Wertes deuten. Nach Ansicht verschiedener Autoren soll ein möglichst hoher pH-Wert für die Yb-Amalgambildung notwendig sein. Es lag daher auf der Hand, den pH-Wert durch erhöhte Mengen Alkali hinaufzusetzen. Bei pH = 6,5 beginnt jedoch Ytterbiumhydroxyd auszufallen. Dennoch erweist sich ein pH = 7,0 günstig für die Yb-Amalgambildung, sofern nicht alles in Form von Ytterbiumhydroxyd ausgefallen ist.

Für einen weiteren Versuch wurde daher ein von *McCoy*[10] zur Trennung von Sm und Eu verwendeter Elektrolyt in etwas veränderter Form übernommen.

30 g Erdoxyde wurden als Acetate eingesetzt, mit 100 ml 25proz. Essigsäure aufgenommen und diese Lösung mit einer zweiten aus 120 g Citronensäure und 96 g Na_2CO_3 in 400 ml Wasser vereint; mit Natriumcarbonatlösung wurde dann pH = 7,0 eingestellt. Die Elektrolytlösung wurde solange auf dem Wasserbad stehen gelassen, bis sie kohlensäurefrei war. Nach 10 Stdn. konnte mit diesem Ansatz die Bildung von Yb-Amalgam beobachtet werden, wobei eine deutliche Gelbfärbung des Elektrolyten die Reduktionsstufe der Yb^{3+}/Yb^{2+}-Ionen an der Kathode anzeigt. Für die Dauer der Elektrolyse erwies sich ein Quecksilberwechsel von 10 bis 15 Min. am günstigsten. Das gebildete Yb-Amalgam wurde in das Zersetzungsgefäß abgelassen, mit ca. 50proz. Essigsäure unter Rühren zersetzt und der Elektrolyt wieder mit frischem Quecksilber beschickt. Nach etwa 50 Stdn. war die Yb-Amalgambildung beendet; aus den 30 g Erdoxyd konnten 18 g erdfreies Yb_2O_3 gewonnen werden.

Mittels weiterer Versuche sollte jenes Alkaliion gefunden werden, welches zu einer maximalen Stromausbeute führt.

1. Elektrolyse über Lithiumsalz.

Der hierfür verwendete Elektrolyt hatte folgende Zusammensetzung:

10 g Erdoxyde (ca. 50% Er, 25% Yb, 10% Tm, Rest Ho) in 60 ml 25proz. Essigsäure gelöst, 40 g Citronensäure, 24 g LiOH und 166 ml Wasser.

Nach 23 Stdn. war die Elektrolyse beendet. Es konnten 2 g erdfreies Yb_2O_3 und 8 g Restoxyde mit ca. 1—2% Yb gewonnen werden. Die maximale Stromausbeute betrug 1,4%.

2. Elektrolyse über Kaliumsalz.

Die Zusammensetzung des Elektrolyten:

10 g Erdoxyde (ca. 50% Er, 25% Yb, 10% Tm, Rest Ho) in 60 ml 25proz. Essigsäure gelöst, 40 g Citronensäure, 46 g K_2CO_3 und 166 ml Wasser.

Die Gesamtdauer der Elektrolyse betrug 27 Stdn. Es konnten wiederum 2 g erdfreies Yb_2O_3 und 8 g Restoxyde der gleichen Zusammensetzung wie vorhin gewonnen werden. Die maximale Stromausbeute lag für Kaliumsalz bei 1,2%.

[10] *H. N. McCoy*, Inorg. Synth. II, 67 (1956).

3. Elektrolyse über Natriumsalz.

Es wurde ein Elektrolyt folgender Zusammensetzung verwendet:

10 g Erdoxyde (ca. 30% Tm, 30–40% Yb, 30% Lu, Rest Er) in 60 ml 25proz. Essigsäure gelöst, 40 g Citronensäure, 32 g Na_2CO_3 und 166 ml Wasser. Nach $23^1/_2$ Stdn. war die Elektrolyse beendet. In diesem Falle betrug die Ausbeute 4 g erdfreies Yb_2O_3 und 6 g Restoxyde mit 1–2% Yb; die Berechnung ergab für die maximale Stromausbeute einen Wert von 2,8%.

Die hier angegebenen Zahlen sind die Mittelwerte der Stromausbeute über die gesamte Elektrolysendauer. Da fast bis zur vollständigen Entfernung des Yb elektrolysiert wurde und die Stromausbeute im Laufe der Zeit mit sinkender Konzentration des abzuscheidenden Ions stark abnimmt, sind die kleinen Zahlenwerte ohne weiteres zu verstehen; außerdem wurden die Elektrolysen mit einem etwa vierfachen Citronensäureüberschuß durchgeführt.

Bei einer entsprechenden Trennung von Sm und Eu verbleibt Yb beim Sm, während Eu ein Amalgam bildet[11]. Es kann daher angenommen werden, daß die auftretende Komplexbildung bei zu großem Citronensäureüberschuß ein zu unedles Abscheidungspotential nach sich zieht, so daß die Gleichgewichtseinstellung Yb^{3+}/Yb^{2+} sowie die Reduktion zum Metall nicht mehr stattfindet, selbst wenn der pH-Wert bei der Elektrolyse stets auf 7,0 gehalten wird. Demnach setzt erst nach weitgehender Oxydation des Anions die Amalgambildung ein. Außerdem dürfen keine Fremdmetalle (z. B. Blei) vorhanden sein, da durch diese die Überspannung herabgesetzt und die Reduktion des Yb verhindert wird. Die Yb-Amalgambildung ist weit weniger konzentrationsabhängig als die Eu-Amalgambildung, eine genaue pH-Einstellung erwies sich jedoch auch für diese Versuche als notwendig.

Jedenfalls geht aus diesen Versuchen eindeutig hervor, daß die Ytterbiumabscheidung über Na-Amalgam weitaus am günstigsten verläuft. Scheinbar liegt aber bei der Yb-Amalgambildung eine gewisse Selektivität in bezug auf das Alkaliion vor, während die Amalgambildung bei Sm und Eu mit allen drei genannten Alkalimetallen Na, K und Li gleich leicht, aber nicht mit demselben Reinheitsgrad vor sich geht.

Um eine vollständige Abscheidung von Yb zu erreichen und das pH von 7,0 aufrecht zu erhalten, ist eine Zugabe von Alkaliion *während* der Elektrolyse erforderlich. Eine mehrmalige Zugabe von zusammen 10 g Alkalicarbonat erwies sich bereits bei den beschriebenen kurzzeitigen Elektrolysen als unbedingt notwendig.

Darüber hinaus wurde versucht, die maximale Stromausbeute durch Verringerung der Citronensäurekonzentration im Elektrolyten zu verbessern. Eine Elektrolyse von Seltenen Erden mit zweifachem Citronen-

[11] *K. Rossmanith*, Diss. Universität Wien, 1957.

säureüberschuß wird in einer Arbeit von *Onstott*[12] beschrieben. Hier wurde auch eine genaue Bestimmung der Stromausbeute durchgeführt.

10 g Ytterbiumoxyd wurden als Acetat eingesetzt und mit einer Lösung von 10 g Natriumcarbonat und 20 g Citronensäure versetzt. Der Elektrolyt wurde mit Na_2CO_3 auf pH = 7,0 gebracht; sein Volumen war 200 ml. Elektrolysiert wurde bei den bereits angegebenen Bedingungen. In Tab. 2 sind die erhaltenen Ergebnisse zusammengefaßt:

Tabelle 2. Stromausbeute in Abhängigkeit von der Elektrolysendauer

Zeit	Menge an Na_2CO_3	Menge an Yb_2O_3	Stromausbeute
1. Stde.	—	0,00 g	0,00%
2. Stde.	—	0,01 g	0,16%
3. Stde.	—	0,01 g	0,16%
4. Stde.	2 g	0,02 g	0,32%
5. Stde.	2 g	0,39 g	6,37%
6. Stde.	2 g	0,41 g	6,66%
7. Stde.	2 g	0,47 g	7,63%
8. Stde.	2 g	0,68 g	11,04%
9. Stde.	2 g	0,70 g	11,37%
10. Stde.	2 g	0,61 g	9,91%
weitere 14½ Stdn.	29 g	5,58 g	6,25%
Restelektrolyt	—	1,04 g	—

Die Gesamtdauer der Elektrolyse betrug 24½ Stdn., es wurden insgesamt 8,88 g Ytterbiumoxyd abgeschieden; daher ergibt sich für die mittlere Stromausbeute ein Wert von 5,88% (bei dieser Elektrolyse wurde auf vollständige Entfernung von Yb aus dem Restelektrolyten kein Wert gelegt).

Zwei weitere gleich geführte Versuche zeigten übereinstimmende Ergebnisse. Die Stromausbeute steigt langsam an, erreicht nach ca. 9 Stdn. ein Maximum und fällt dann wieder langsam ab. Dieser Verlauf der Stromausbeute unterscheidet sich wesentlich von den Verhältnissen bei Sm und Eu, die sofort mit einer hohen Ausbeute reduziert werden.

Schließlich wurde eine Elektrolyse mit einem technischen Yttererdenpräparat durchgeführt: 30 g Erdoxyd (ca. 20% Y, 20% Dy, 7% Ho, 20% Er, 30% Yb, Spuren Tm, Gd und Lu) wurden wieder als Acetate eingesetzt und mit einer Lösung von 60 g Citronensäure und 30 g Natriumcarbonat versetzt. Der Elektrolyt wurde mit einer Natriumcarbonatlösung auf pH = 7,0 gebracht und bis auf etwa 500 ml eingedampft. Es ist anzunehmen, daß Spuren von Schwermetallen und Ca zugegen waren, so daß es ungefähr 10 Stdn. dauerte, bis Yb-Abscheidung zu beobachten war. Nach 30 Stdn. konnten 8 g Yb_2O_3 mit Spuren von Ho, Dy und Gd

[12] *E. J. Onstott*, J. Amer. Chem. Soc. **81**, 4451 (1959).

erhalten werden; eine längere Elektrolyse war infolge Zersetzung des Elektrolyten nicht mehr möglich.

Für die Aufarbeitung des abgetrennten Ytterbiums ist zu beachten, daß infolge der großen Mengen von mitelektrolysiertem Alkali eine Hydroxydfällung mit Ammoniak vor der Oxalatfällung notwendig ist, da bei Anwesenheit derartiger Alkalimengen in der essigsauren Lösung lösliche Natrium-Ytterbium-Oxalato-Komplexe eine quantitative Fällung unmöglich machen.

Auch der Restelektrolyt muß gesondert aufgearbeitet werden, da eine Oxalatfällung der Yttererden aus citronensaurer Lösung nicht möglich ist. Es erwies sich am einfachsten, den Elektrolyten zur Trockene einzudampfen; anschließend wurde der organische Anteil bei möglichst niedriger Temperatur verglüht, um ein Sintern und Schmelzen des Alkalicarbonats zu verhindern.

Eine präparative elektrolytische Reindarstellung von Yb aus angereicherten Präparaten (durch Ionenaustausch oder fraktionierte Kristallisation) ist jedenfalls mit einigermaßen befriedigenden Ausbeuten möglich. Ein Verhältnis von 1 Ln_2O_3 zu 4 Mol Citronensäure gibt einen geeigneten Elektrolyten. Es muß allerdings die etwas langwierige Aufarbeitung des Restelektrolyten in Kauf genommen werden.

Zur Bildung der Benzimidazolderivate aus o-Phenylendiamin und Hydroxy-dicarbonsäuren

Von

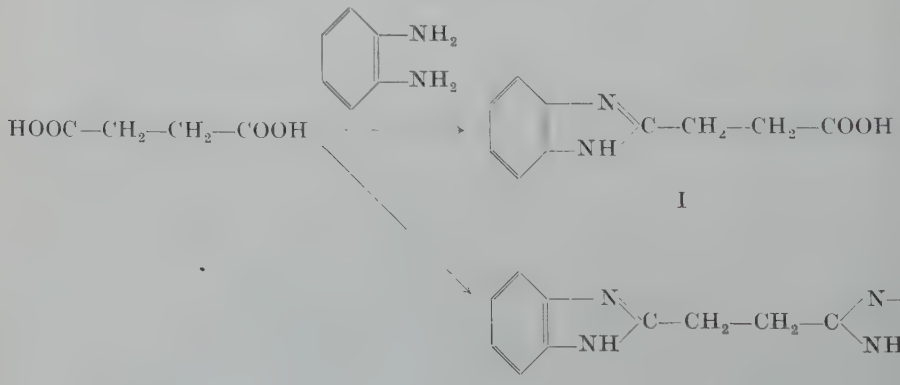
Jaroslav Staněk und Vojtěch Wollrab

Aus dem Institut für Organische Chemie der Karls-Universität, Prag

(Eingegangen am 16. September 1960)

Bei der Kondensation der Weinsäure und Schleimsäure mit o-Phenylendiamin kann man neben den bekannten Bisbenzimidazolylderivaten auch die bisher nicht beschriebenen Monobenzimidazolylderivate in guter Ausbeute bekommen.

Die Kondensation von verschiedenen Carbonsäuren mit o-Phenylendiamin und seinen Derivaten führt zu einer großen Gruppe der Benzimidazolderivate[1]. Die Kondensation wird gewöhnlich in der Lösung einer starken anorganischen Säure, meistens Salzsäure, oder in letzter Zeit Polyphosphorsäuren[2,3], durchgeführt.



[1] *J. B. Wright*, Chem. Rev. **48**, 397 (1951).

[2] *D. W. Hein, R. J. Alheim* und *J. J. Leavitt*, J. Amer. Chem. Soc. **79**, 427 (1957).

[3] *L. Li-Yen Wang* und *M. M. Jouillé*, J. Amer. Chem. Soc. **79**, 5706 (1957).

Bei der Reaktion der organischen Dicarbonsäuren[1] kann man die Bildung von Substanzen zweier Typen erwarten, wie z. B. an der Bernsteinsäure beschrieben wurde[4–7].

Die Trennung der beiden Substanzen ist infolge der verschiedenen chemischen Eigenschaften nicht mit Schwierigkeiten verbunden. Es ist sehr interessant, daß im Falle der leicht zugänglichen Hydroxy-dicarbonsäuren nur Derivate des zweiten Typus isoliert waren, z. B. im Falle der L-Weinsäure[3,8] und der Schleimsäure[9]. Da keiner der Autoren[3,8,9] eine Bildung von Substanzen des ersten Typus beobachtet hatte, haben wir dieser Frage einige Aufmerksamkeit gewidmet, insbesondere deshalb, weil die beiden aus der Weinsäure hergestellten Derivate als leicht zugängliche Mittel zum Aufspalten von Racematen betrachtet werden können.

Beim näheren Studium der beschriebenen Kondensation der Bernsteinsäure mit o-Phenylendiamin in Salzsäure wurde gefunden, daß

1. für die Trennung der beiden entstehenden Substanzen Ammoniak besser anwendbar ist, als das beschriebene Natriumhydroxyd[4]; die Niederschläge kann man ohne Schwierigkeiten absaugen, wogegen im Falle der Alkalisierung mittels NaOH harzartige Substanzen Filtrationen aller Art komplizieren,

2. die Konzentration der Salzsäure eine entscheidende Rolle spielt. Mit 4 n Salzsäure entstehen die Substanzen I und II in einer Ausb. von 26,2 bzw. 24% (Lit. 28%[4,5]), wogegen in 5 n Salzsäure die beiden Substanzen in Ausb. von 26,3% bzw. 33% dargestellt werden können.

Die Frage der Säurekonzentration wurde an der Kondensation der Weinsäure mit o-Phenylendiamin in Salzsäure verschiedener Konzentrationen näher verfolgt. Bei allen Versuchen wurde Weinsäure und o-Phenylendiamin im Molverhältnis 0,13:0,2 benützt; die Resultate sind ganz interessant:

Normalität der Salzsäure*	Ausbeute in % Monoderivat Typus I	Bisderivat Typus II
1 n	0	0
2 n	0,8	3,1
3 n	7,9	9,2
4 n	34,3	30,1
5 n	33,9	40,2

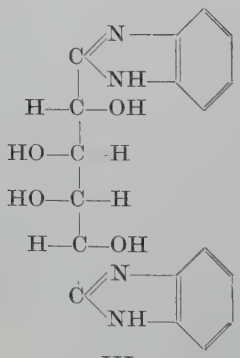
* Versuche mit Salzsäuren höherer Konzentration sind in offenen Gefäßen nicht möglich.

[4] *M. A. Phillips*, J. Chem. Soc. [London] **1928**, 2398.
[5] *R. L. Shriner* und *R. W. Upson*, J. Amer. Chem. Soc. **63**, 2277 (1941).
[6] Brit. Pat. 600 696, Chem. Abstr. **42**, 7342 (1948).
[7] Schweiz. Pat. 251 643, Chem. Abstr. **44**, 667 (1950).
[8] *D. A. Rosenfeld, J. W. Pratt, N. K. Richtmyer* und *C. S. Hudson*, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 5907 (1951).
[9] *R. Lohmar, R. J. Dimler, S. Moore* und *K. P. Link*, J. Biol. Chem. **143**, 551 (1942).

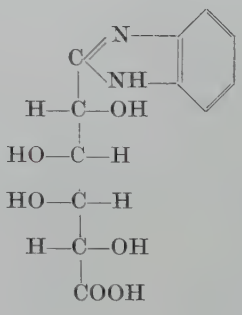
Aus der Reaktionsflüssigkeit wurde das Bisderivat mittels Ammoniak gefällt und aus dem Filtrat nach Neutralisation mit Essigsäure das Monoderivat gewonnen.

Bei der Kondensation der Schleimsäure mit o-Phenylendiamin soll in einer Mischung von konz. HCl und 80proz. Phosphorsäure bei Anwendung von Äthylenglykol nur das entsprechende Bisderivat[9] entstehen (Ausbeute 90%[9]); bei unseren Versuchen wurde dieselbe Substanz in einer Ausb. von 78% erhalten. Die Benützung des Äthylenglykols als Lösungsmittel ist bei dieser Reaktion nicht unbedingt notwendig, da die Reaktion auch in der Suspension der nicht löslichen Schleimsäure erfolgt; doch ist es nicht gelungen, unter Anwendung einer Mischung von Salz- und Phosphorsäure das entsprechende Monoderivat zu bekommen.

Wurde die Reaktion wie im Falle der Weinsäure durch Erhitzen in 5 n HCl durchgeführt, wurden auch aus der Schleimsäure beide Derivate erhalten. Die Ausbeute an Bisderivat (III) wurde auf 52% herabgesetzt, daneben wurde aber unter diesen Umständen das entsprechende Monoderivat IV in einer Ausb. von 14,2% erhalten.

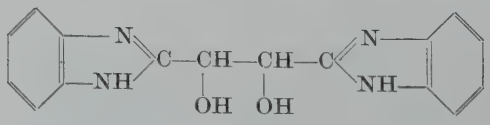


III



IV

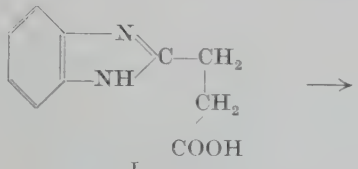
1,2-Bisbenzimidazolyläthan II kann man leicht mittels Acetanhydrid in das entsprechende N,N′-Diacetylderivat überführen. Aus dem 1,2-Bisbenzimidazolyl-1,2-dihydroxyäthan V kann man analog das entsprechende Tetraacetylderivat erhalten. Wegen der Unlöslichkeit der



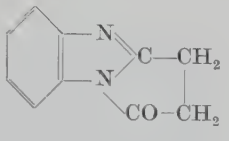
V

Substanz II im Pyridin und Natriumhydroxyd ist es nicht gelungen, das N,N′-Dibenzoylderivat darzustellen. Die Benzoylierung der Substanz V führte ohne Schwierigkeiten zum Tetrabenzoylderivat; daneben wurde in kleiner Ausbeute ein Dibenzoylderivat unbekannter Struktur erhalten.

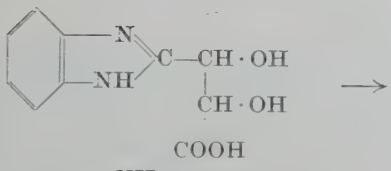
β-Benzimidazolylpropionsäure I wird durch Einwirkung von Acetanhydrid zu VI cyclisiert und analog verläuft auch die Einwirkung von Acetanhydrid auf die β-Benzimidazolyl-α,β-dihydroxypropionsäure VII unter Bildung des cyclisierten Diacetylderivates VIII.



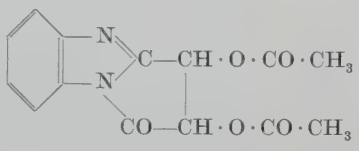
I



VI



VII



VIII

Experimenteller Teil

Kondensation der Bernsteinsäure mit o-Phenylendiamin

Eine Lösung von 100 g o-Phenylendiamin und 80 g Bernsteinsäure in 250 ml 4 n HCl wurde 3 Stdn. unter Rückfluß im Ölbad auf 135° ± 5° erhitzt. Die dunkelblaue Flüssigkeit wurde nach dem Erkalten mit Ammoniak alkalisiert und der Niederschlag (Bisbenzimidazolyläthan, II) abgesaugt. Die Substanz wurde durch Auflösen in Salzsäure, Klärung der Lösung mittels Carboraffin und Alkalisierung mit Ammoniak gereinigt. Nach der Kristallisation aus Dioxan farblose Kristalle, Schmp. 336° (Zers.); (Lit.: über 300°[4], 325—330°[5]). Ausb. 43 g (24,2%, Lit. 28%[5]).

$C_{16}H_{14}N_4$ (262,3). Ber. C 73,26, H 5,38, N 21,36.
Gef. C 73,19, H 5,30, N 21,26.

Durch Kristallisation aus Salzsäure wurde das Hydrochlorid der Substanz II, Schmp. 345° (Zers., Lit. 312—315°[5]) erhalten.

Aus den alkalisierten Mutterlaugen nach dem Absaugen der obenerwähnten Substanz II wurde nach Entfärben, Abdampfen und Neutralisation mit Essigsäure die β-Benzimidazolylpropionsäure I erhalten. Farblose Kristalle Schmp. 227° (Zers., Lit. 224°[4]); Ausb. 35 g (26,2%).

$C_{10}H_{10}N_2O_2$ (190,2). Ber. C 61,83, H 5,19, N 14,44.
Gef. C 61,97, H 5,24, N 14,73.

Das *Hydrochlorid* der Substanz I, Schmp. 242° (Zers.) wurde beim Auflösen der Substanz in konz. Salzsäure erhalten.

Eine ähnliche Durchführung der Reaktion in 5 n HCl führte zu einer Erhöhung der Ausbeute an Bisbenzimidazolyläthan auf 33%.

Kondensation der Weinsäure mit o-Phenylendiamin

Je 80 g L(+)-Weinsäure und o-Phenylendiamin wurden in 200 ml 5 n HCl 3 Stdn. unter Rückfluß im Ölbad auf 135 ± 5° erhitzt. Nach dem Alkali-

sieren mit NH_3 wurde Bisbenzimidazolyldihydroxyäthan V, Schmp. 245° (Zers.) in einer Ausb. von 62,8 g (40,2%) erhalten; (Lit. Schmp. 245°[3], 260°[8]; 44%[3], 50%[8]).

$C_{16}H_{14}N_4O_2$ (294,3). Ber. C 65,29, H 4,79, N 19,04.
Gef. C 65,16, H 4,72, N 19,17.

$[\alpha]_D + 24{,}5° \pm 1°$ (MeOH, $c = 1$); $+ 206° \pm 2°$ (n HCl, $c = 1$); Lit.[8] $[\alpha]_D + 212°$ (n HCl, $c = 0{,}8$).

Aus der alkalisierten Mutterlauge wurde nach der Neutralisation mit Essigsäure β-Benzimidazolyl-α,β-dihydroxypropionsäure VII, Schmp. 98° (Zers.) in einer Ausb. von 34,4 g (33,9%) erhalten.

$C_{10}H_{10}N_2O_4$ (222,2). Ber. C 54,05, H 4,54, N 12,61.
Gef. C 53,96, H 4,48, N 12,68.

$[\alpha]_D + 91{,}6° \pm 2°$ (H_2O, $c = 0{,}5$).

Das *Hydrochlorid* der β-Benzimidazolyl-α,β-dihydroxypropionsäure, Schmp. 108[3] (Zers.), wurde nach dem Auflösen der Substanz VII in konz. HCl erhalten.

Kondensation der Schleimsäure mit o-Phenylendiamin

Eine Lösung von 50 g o-Phenylendiamin in 250 ml 5 n HCl wurde nach Zugabe von 50 g Schleimsäure 3 Stdn. im Ölbad auf $135° \pm 5°$ erhitzt. Die Suspension der nicht gelösten Schleimsäure hatte sich während des Erhitzens nicht geklärt und wurde nach und nach in das unlösliche Reaktionsprodukt umgewandelt.

Nach der Reaktionsbeendigung wurde das Reaktionsgemisch mit NH_3 alkalisch gemacht und die unlösliche Substanz abgesaugt. Sie wurde in konz. HCl gelöst, mit NH_3 wieder gefällt, nach dem Trocknen mit Äthylenglykol ausgekocht und mit Aceton gewaschen. Die so gewonnene Substanz III, Schmp. 285° (Zers.), Ausb. 40 g (47,4%), ist mit dem beschriebenen Produkt[9] identisch.

$C_{18}H_{18}N_4O_4$ (354,4). Ber. C 61,00, H 5,12, N 15,81.
Gef. C 61,12, H 5,04, N 15,90.

Aus den ammoniakalischen Mutterlaugen wurde nach der Neutralisation mit Essigsäure δ-Benzimidazolyl-α,β,γ,δ-tetrahydroxy-D,L-*gala*-valeriansäure IV, Schmp. 186° (Zers.) in einer Ausb. von 10 g (14,2%) erhalten.

$C_{12}H_{14}N_2O_6$ (282,3). Ber. C 51,05, H 4,99, N 9,92.
Gef. C 50,97, H 4,88, N 9,84.

N,N′-Diacetyl-bisbenzimidazolyläthan

Eine Lösung von 3 g 1,2-Bisbenzimidazolyläthan II in 100 ml Acetanhydrid wurde im Ölbad zum Sieden erhitzt. Nach kurzer Zeit schied sich das unlösliche Reaktionsprodukt, das nach dem Erkalten abgesaugt wurde, aus. Nach dem Auswaschen mit Aceton wurde die Substanz aus Äthanol kristallisiert, Zers. 300°.

$C_{20}H_{18}N_4O_2$ (346,4). Ber. C 69,34, H 5,24, N 16,18.
Gef. C 69,19, H 5,20, N 16,39.

N,N′-Diacetyl-di-O-acetyl-1,2-bisbenzimidazolyl-1,2-dihydroxyäthan

Eine Lösung von 2 g 1,2-Bisbenzimidazolyl-1,2-dihydroxyäthan V in 50 ml Acetanhydrid wurde 3 Min. auf 90° erhitzt. Nachdem das Acetanhydrid im

Vak. abgedampft wurde, erhielten wir durch Anreiben des Rückstandes mit Aceton 1,2 g der erwünschten Substanz; nach Kristallisation aus Äthanol Schmp. 225—226° (Zers.).

$C_{24}H_{22}N_4O_6$ (462,4). Ber. C 62,33, H 4,79, N 12,12, —$COCH_3$ 37,23.
Gef. C 62,37, H 4,84, N 12,29, —$COCH_3$ 37,09.

Tetrabenzoyl-1,2-bisbenzimidazolyl-1,2-dihydroxyäthan

Eine Lösung von 2 g 1,2-Bisbenzimidazolyl-1,2-dihydroxyäthan in 50 ml 10proz. NaOH wurde mit 5,2 g Benzoylchlorid vermischt. Nach 12 Stdn. wurde der unlösliche Niederschlag abgesaugt, mehrmals mit Wasser ausgekocht und dann aus Aceton kristallisiert. Schmp. 186° (Zers.).

$C_{44}H_{30}N_4O_6$ (710,7). Ber. C 74,35, H 4,26, N 7,88.
Gef. C 74,42, H 4,21, N 8,01.

$[\alpha]_D + 39{,}8° \pm 1°$ (MeOH, $c = 0{,}88$).

Aus den Mutterlaugen wurden gelbe Kristalle vom Schmp. 212° (Zers.), die nach der Analyse einem Dibenzoylderivat des 1,2-Bisbenzimidazoyl-1,2-dihydroxyäthans entsprechen, gewonnen.

$C_{30}H_{22}N_4O_4$ (502,5). Ber. C 71,70, H 4,41, N 11,15.
Gef. C 71,52, H 4,36, N 11,32.

Cyclisation der β-Benzimidazolylpropionsäure

Eine Lösung von 2 g β-Benzimidazolylpropionsäure I in 50 ml Acetanhydrid wurde 30 Min. im Ölbad auf 130° erhitzt. Die klare Lösung wurde im Vak. vom Acetanhydrid befreit und die zurückgebliebene Substanz mit Aceton vermischt. Die ausgeschiedenen hellbraunen Kristalle wurden aus Wasser mehrmals umkristallisiert, wonach sie in schneeweißer Form gewonnen wurden. Schmp. 172° (Zers.).

$C_{10}H_8N_2O$ (172,2). Ber. C 69,74, H 4,68, N 16,74.
Gef. C 69,68, H 4,59, N 16,95.

Nach der Analyse entspricht die Substanz der Struktur VI.

Cyclisation der β-Benzimidazolyl-α,β-dihydroxypropionsäure

7 g der obenerwähnten Substanz wurden durch Erhitzen mit 100 ml Acetanhydrid auf 95—100° in 30 Min. in Lösung gebracht. Nachdem der Überschuß an Acetanhydrid im Vak. abgedampft worden war, wurde der Rückstand in Äther gelöst und aus der Lösung in farblosen Kristallen vom Schmp. 121—122° (Zers.) wiedergewonnen.

$C_{14}H_{12}N_2O_5$ (288,3). Ber. C 58,32, H 4,20, N 9,72, —$COCH_3$ 29,86.
Gef. C 58,21, H 4,33, N 9,98, —$COCH_3$ 30,01.

$[\alpha]_D + 49{,}0° \pm 1°$ (MeOH, $c = 0{,}5$).

Die meisten Analysen wurden in der analytischen Abteilung des Instituts für Organische Chemie der Karls-Universität (Leiter Assist. Dr. *M. Paleček*) von Frau *O. Jelínková* durchgeführt.

Synthese und papierchromatographische Bestimmung von Methyl- und Äthylthionaphthenen

Von

M. Pailer und **Elfriede Romberger**

Organisch-chemisches Institut der Universität Wien

Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 7. Oktober 1960)

Es wird die Darstellung einer größeren Anzahl von neuen Methyl-, Dimethyl-, Trimethyl- und Tetramethylthionaphthenen sowie von 2-Äthylthionaphthen beschrieben. Die Thionaphthene lassen sich mit Peressigsäure fast quantitativ zu den Sulfonen oxydieren, die sich papierchromatographisch gut trennen lassen.

Im Zusammenhang mit Untersuchungen auf einem bestimmten Arbeitsgebiet ergab sich die Notwendigkeit, eine Methodik der Trennung und Identifizierung von methyl- und äthylsubstituierten Thionaphthenen auszuarbeiten. Neben den bereits in der Literatur beschriebenen Thionaphthenen haben wir eine größere Anzahl Mono-, Di-, Tri- und Tetramethyl- und das 2-Äthylthionaphthen neu synthetisiert. Die Darstellung erfolgte analog den von *B. D. Tilak* und Mitarbeitern[1, 2] für die Synthese von Thionaphthen und Monomethoxythionaphthen und von *E. G. G. Werner*[3] für die Synthese von 3-Methyl- und 2,3-Dimethylthionaphthen angegebenen Vorschriften. Dabei wurden die Natriumverbindungen der entsprechenden Thiophenole mit α-Brom-acetaldehyd-dimethylacetal, α-Brom-propionaldehyd-diäthylacetal und α-Brom-butyraldehyddiäthylacetal bzw. Monochloraceton oder Methyl-(α-bromäthyl)-keton kondensiert und hierauf die so erhaltenen Kondensationsprodukte mit P_2O_5 und

[1] *A. v. Sunthankar* und *B. D. Tilak*, Proc. Indian Acad. Sci. **33 A**, 35 (1951); cf. ibid. **32 A**, 390, 396 (1950).

[2] *K. Rabindran* und *B. D. Tilak*, Current Sci. **20**, 205 (1951); Proc. Indian Acad. Sci. **32 A**, 390 (1950).

[3] *E. G. G. Werner*, Rec. Trav. chim. Pays-Bas. **68**, 509 (1949).

Phosphorsäure bzw. nur mit P_2O_5 zu dem entsprechenden Thionaphthen ringgeschlossen.

Die verschiedenen Methyl- und Äthylthiophenole wurden aus den Anilinen durch Diazotieren, Umsatz mit K-Äthylxanthogenat und anschließende Verseifung, analog der Synthese von m-Thiokresol[4], dargestellt.

Die Methyl- und Äthylthionaphthene ließen sich mit Peressigsäure bei Temperaturen von — 5 bis — 10° in 92- bis 98proz. Ausbeute zu den Sulfonen oxydieren. Bei der Ausarbeitung der Oxydationsmethode wurde dem Umstande Rechnung getragen, daß bestimmte im Gemisch mit den Thionaphthenen vorliegende Neutralprodukte, in unserem Fall Naphthalin und Methylnaphthaline, durch die Oxydation nicht angegriffen werden und daher unverändert abgetrennt werden können. Die von *Bordwell*[5] angegebene Methode der Oxydation der Thionaphthene zu den Sulfonen mit H_2O_2 in siedendem Eisessig erschien uns deshalb nicht geeignet. Die Sulfone lassen sich im Vakuum gut sublimieren und auf diese Weise reinigen bzw. von den Naphthalinen abtrennen.

Mit Hilfe der Papierchromatographie ließen sich die Sulfone des Thionaphthens und des Großteils der untersuchten Methyl-, Dimethyl-, Trimethyl-, Tetramethyl- und Äthylthionaphthene gut trennen. Dabei wurden bei absteigender Chromatographie und einer Laufzeit von 16—22 Stdn. Durchlaufchromatogramme aufgenommen. Als Laufmittel wurde die obere Schicht eines Lösungsmittelgemisches verwendet, welche sich nach dem Schütteln von n-Butanol, Äthanol, Cyclohexan, Ammoniak, Wasser (im Verhältnis 1:1:12:1:1) abtrennt. Die Sichtbarmachung der Flecke ist durch Besprühen mit einer verd. $KMnO_4$-Lösung möglich. Die R_F-Werte steigen mit zunehmendem Substitutionsgrad, aber auch innerhalb der einzelnen isomeren Gruppen zeigen sich je nach der Stellung der Methyl- bzw. Äthylgruppen starke Unterschiede in den R_F-Werten. Bei den Tetramethylthionaphthenen sind die Unterschiede aber schon sehr klein, so daß sie untereinander nicht getrennt werden können.

Durch besonders große R_F-Werte zeichnen sich die in 2-Stellung substituierten Thionaphthensulfone aus, während die entsprechenden 3-substituierten Verbindungen kleinere R_F-Werte aufweisen. Da sich die Flecken einiger Sulfone von verschiedenem Substitutionsgrad decken, erscheint eine Vortrennung in Monomethyl-, Dimethyl-, Trimethyl- und höher substituierte Thionaphthene, z. B. mit Hilfe der Gaschromatographie, vorteilhaft. Neben den R_F-Werten wurden wegen der Durchlaufchromatographie auch R_{Tn}-Werte bestimmt (s. exper. Teil).

---

[4] Org. Synth. III: 809.

[5] *F. G. Bordwell, B. B. Lampert* und *W. H. McKellin*, J. Amer. Chem. Soc. **71**, 1702 (1949).

Die Trennung folgender Methyl- und Äthylthionaphthensulfone ließ sich mit Erfolg durchführen.

TnS = Thionaphthensulfon
MeTnS = Methylthionaphthensulfon
EtTnS = Äthylthionaphthensulfon

a) TnS kann von allen substituierten TnS abgetrennt werden.

b) Monomethylthionaphthene (Laufzeit 22 Stdn.).

2-MeTnS von 3-, 4- und 5-MeTnS
3-MeTnS von 6- und 7-MeTnS
5-MeTnS von 7-MeTnS

c) Dimethylthionapthensulfone (Laufzeit 18 Stdn.) und Äthylthionaphthensulfone.

2-EtTnS vom 3-EtTnS, 2,3-, 3,5-, 3,6-, 3,7-, 4,7-, 5,7- und 6,7-DiMeTnS
3-EtTnS vom 2,5-, 2,6-, 2,7-, 3,5-, 3,6- und 3,7-DiMeTnS
2,3-DiMeTnS vom 3,5-,3,6- und 3,7-DiMeTnS
2,5-DiMeTnS vom 3,5-, 3,6- und 3,7-DiMeTnS
2,6-DiMeTnS vom 3,5-, 3,6-, 3,7-, 5,7-, 6,7- und 4,7-DiMeTnS
2,7-DiMeTnS vom 3,5-, 3,6-, 3,7-, 4,7-, 5,7- und 6,7-DiMeTnS
3,5-DiMeTnS vom 4,7-, 5,7- und 6,7-DiMeTnS
3,6-DiMeTnS vom 4,7-, 5,7- und 6,7-DiMeTnS
3,7-DiMeTnS vom 4,7-, 5,7- und 6,7-DiMeTnS

d) Trimethylthionaphthensulfone (Laufzeit 18 Stdn.).

2,4,7-TriMeTnS, 2,5,7-TriMeTnS, 2,6,7-TriMeTnS — zu trennen von: 2,3,6-, 3,4,7-, 3,5,7- und 3,6,7-TriMeTnS

3,4,7-TriMeTnS, 3,5,7-TriMeTnS, 3,6,7-TriMeTnS — zu trennen von: 2,4,7-, 2,5,7- und 2,6,7-TriMeTnS

2,3,6-TriMeTnS — zu trennen von: 2,4,7-, 2,5,7- und 2,6,7-TriMeTnS

e) Tetramethylthionaphthensulfone (Laufzeit 16 Stdn.) konnten untereinander nicht getrennt werden.

Experimenteller Teil

Die Synthese von 4,7-, 5,7- und 6,7-Dimethylthionaphthen erfolgte analog der von *Tilak* und Mitarbeitern für die Darstellung von Thionaphthen bzw. Monomethoxythionaphthen angegebene Vorschrift durch die Umsetzung der entsprechenden Na-Dimethylthiophenolate mit α-Bromacetaldehydacetal (a)[1] und nachherigem Ringschluß des Kondensationsproduktes mit P_2O_5 in Phosphorsäure (b)[2].

a) 1,3 g Na (0,055 g Atom) werden in 25 ml Äthanol (absol.) gelöst, dann 1,25 g NaJ und 7,6 g Dimethylthiophenol (0,055 Mol) zugegeben und kräftig ge-

schüttelt, bis das Thiophenol gelöst ist. Hierauf werden unter Umschütteln 9,33 g Bromacetaldehyddimethylacetal (0,066 Mol) in Portionen zugegeben und schließlich die Lösung 2 Stdn. unter Ausschluß von Feuchtigkeit am Rückflußkühler gekocht. Dabei scheidet sich NaBr aus. Die Lösung wird im Vak. auf ungefähr ein Drittel eingeengt, dann mit Wasser verdünnt und mit Äther mehrmals ausgeschüttelt. Die äther. Lösung wird mit 7,5proz. NaOH-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet, abgedampft und das zurückbleibende Öl im Vak. destilliert.

b) 24 g P_2O_5 und 15 ml H_3PO_4 werden in einem 100 ml-Kragenkolben auf 180° erhitzt, dann vorsichtig auf 10 Torr evakuiert und 6 g Xylol-2,2-dimethoxyäthylsulfid unter die Oberfläche der Mischung zugetropft. Das sich bildende Dimethylthionaphthen destilliert dabei laufend in die Vorlage. Es wird dann mit Äther aufgenommen, der Äther mit einer wäßrigen $NaHCO_3$-Lösung geschüttelt, mit H_2O gewaschen, getrocknet und abgedampft. Das zurückbleibende Dimethylthionaphthen wird im Kugelrohr destilliert (siehe Tab.).

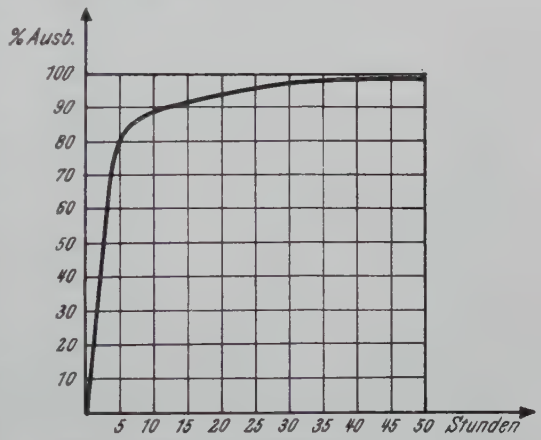


Abb. 1. Ausbeuten in Abhängigkeit der Reaktionszeit

Die Synthese des 2-Methyl-, 2,5-, 2,6-*, 2,7-Dimethyl-, 2,4,7-, 2,5,7- und 2,6,7-Trimethylthionaphthens erfolgte analog der obigen Vorschrift unter Verwendung des α-Brom-propionaldehyd-diäthylacetals an Stelle des Brom-acetaldehyd-acetals und der entsprechenden Thiophenole. Das 2-Äthylthionaphthen ließ sich aus dem Thiophenol und dem α-Brom-butyraldehyd-diäthylacetal in gleicher Weise herstellen (siehe Tab.).

Die Synthese von 3-methylsubstituierten Thionaphthenen aus den entsprechenden Thiophenolen und Monochloraceton erfolgte analog der Darstellung von 3-Methylthionaphthen[3]. Hergestellt wurden so 3,4,7-, 3,5,7- und 3,6,7-Trimethylthionaphthen. 2,3-Dimethylthionaphthene wurden aus entsprechenden Thiophenolen und Methyl-(α-bromäthyl)-keton erhalten. Dargestellt wurden 2,3,6-Trimethylthionaphthen**, 2,3,4,7-Tetramethylthionaphthen, 2,3,5,7-Tetramethylthionaphthen und 2,3,6,7-Tetramethylthionaphthen.

---

* Bei der Darstellung des 2,6-Dimethylthionaphthens wäre auch ein Ringschluß in 2-Stellung des 3-Methylthiophenols möglich. Das ist nicht der Fall, da das Pikrat des gebildeten 2,6-Dimethylthionaphthens bei 114 bis 116,5°, das Pikrat des bereits bekannten, und auf anderem Weg hergestellten 2,4-Dimethylthionaphthens bei 100—101° schmilzt.

** Hier ist auch die Bildung des 2,3,4-Trimethylthionaphthens möglich. In Analogie zur Darstellung des 2,6-Dimethylthionaphthens erscheint das 2,3,6-Trimethylthionaphthen das wahrscheinlichere Ringschlußprodukt. Ein Beweis wurde nicht erbracht.

Oxydation der Thionaphthene zu den Sulfonen mit Peressigsäure

A. Bei Abwesenheit von Naphthalin und Methylnaphthalin:

0,1 g Tn wird mit einem Überschuß Peressigsäure (1,6 ml einer 14,5proz. Lösung in Eisessig, das ist das Doppelte der berechneten Menge) versetzt

Thionaphthen (Tn)	Ausgangsstoffe: Thiophenol (Tph)	Ausgangsstoffe: Halogenaldehydacetal Halogenketon	Kondensationsprodukte: Sdp. (Druck)	Kondensationsprodukte: n_D	% S: ber.	% S: gef.	A in
Tn							
2-Me-Tn	Tph	b	140—141 (9)	$n_D^{18} = 1{,}5167$	13,38	13,13	4
3-Me-Tn							
4-Me-Tn							
5-Me-Tn							
6-Me-Tn							
7-Me-Tn							
2-Ät-Tn	Tph	a	162—165 (23)	$n_D^{22} = 1{,}5544$	12,60	15,6[x]	4
3-Ät-Tn							
2,3-Di-Me-Tn							
2,5-Di-Me-Tn	4-Me-Tph	b	159—163 (16)	$n_D^{20} = 1{,}5147$	12,60	12,51	3
2,6-Di-Me-Tn	3-Me-Tph	b	148—151 (9)	$n_D^{22} = 1{,}5130$	12,60	12,60	6
2,7-Di-Me-Tn	2-Me-Tph	b	151—153 (6)	$n_D^{19} = 1{,}5167$	12,60	12,73	6
3,5-Di-Me-Tn							
3,6-Di-Me-Tn							
3,7-Di-Me-Tn							
4,7-Di-Me-Tn	2,5-Di-Me-Tph	c	141 (9)	$n_D^{19} = 1{,}5462$	14,17	14,17	3
5,7-Di-Me-Tn	2,4-Di-Me-Tph	c	[k]145—150 (10)	$n_D^{20} = 1{,}5430$	14,17	14,95[x]	3
6,7-Di-Me-Tn	2,3-Di-Me-Tph	c	156 (8)	$n_D^{20} = 1{,}5510$	14,17	14,20	2
	$Sdp._3 = 86—90$						
	Schmp. = 22—23						
2,3,6-Tri-Me-Tn	3-Me-Tph	d	[k]132—136 (10)	$n_D^{17} = 1{,}5510$	16,49	16,47	8
2,4,7-Tri-Me-Tn	2,5-Di-Me-Tph	b	[k]155—165 (9)	$n_D^{22} = 1{,}5148$	11,96	11,64	3
2,5,7-Tri-Me-Tn	2,4-Di-Me-Tph	b	[k]170—175 (9)	$n_D^{22} = 1{,}5162$	11,96	12,05	3
2,6,7-Tri-Me-Tn	2,3-Di-Me-Tph	b	164 (9)	$n_D^{22} = 1{,}5191$	11,96	12,09	4
3,4,7-Tri-Me-Tn	2,5-Di-Me-Tph	e	[k]127—132 (9)	—	16,49	16,51	8
3,5,7-Tri-Me-Tn	2,4-Di-Me-Tph	e	[k]147—148 (9)	$n_D^{22} = 1{,}5611$	16,49	16,64	8
3,6,7-Tri-Me-Tn	2,3-Di-Me-Tph	e	[k]151—154 (9)	$n_D^{20} = 1{,}5681$	16,49	16,40	8
2,3,4,7-Tetra-Me-Tn	2,5-Di-Me-Tph	d	[k]126—132 (9)	$n_D^{21} = 1{,}6045$	15,38	15,31	6
2,3,5,7-Tetra-Me-Tn	2,4-Di-Me-Tph	d	[k]140—152 (10)	$n_D^{22} = 1{,}5508$	15,38	15,39	9
2,3,6,7-Tetra-Me-Tn	2,3-Di-Me-Tph	d	[k]135—140 (11)	$n_D^{22} = 1{,}5550$	15,38	15,34	9

Tn = Thionaphthen
Tph = Thiophenol
x = Acetal zum Teil verseift
k = im Kugelrohr destilliert
a: α-Br-Butyraldehyd-diäthylacetal
b: α-Br-Propionaldehyd-diäthylacetal
c: α-Br-Acetaldehyd-dimethylacetal
d: Methyl-(α-Br-äthyl)-keton
e: Monochloraceton

und nach Auflösen des Tn 48 Stdn. bei — 5 bis — 10° stehen gelassen. Dann wird zur Lösung H_2O gegeben und mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Das CH_2Cl_2 wird dann 2mal mit einer kalt gesätt. Lösung von Fe(II)-sulfat, 2mal mit 10proz. NaOH und schließlich mit H_2O gewaschen, getrocknet und abdestilliert. Das zurückbleibende Sulfon wird im Kugelrohr bei 0,05 Torr und 100° C sublimiert.

Thionaphthen									
Sdp. (Druck)	Schmp.	% S ber.	% S gef.	Ausb. %	Pikrat Schmp.	Sulfon Schmp. °C	R_F-Wert	R_{Tn}-Wert	Lit.
							0,27	1	
	51—52			80,46		108,5—110	0,48	1,85	6
							0,33	1,25	3
						138—140	0,37	1,40	7
						126—128	0,35	1,33	1, 2
						146—148	0,38	1,44	1, 2
							0,43	1,70	1, 2
118—125 (10)	Öl	19,76	19,51	95,1	76—78	86—88	0,63	2,55	
							0,47	1,92	8
							0,54	2,18	
	52—52,5	19,76	19,52	92,7	118—119,5	141—143	0,58	2,36	
[k]98—102 (9)	61,5—62	19,76	19,61	86,3	114—116,5	94—95	0,62	2,60	
132—136 (11)	Öl	19,76	19,72	78,8	106—108	102—104	0,65	2,69	
						157—159	0,49	1,60	9
						178—180	0,36	1,43	9
						178—180	0,42	1,40	9
106—112 (8)	Öl	19,76	19,20	72,2	133—135,5	137—139	0,57	2,04	
117—120 (10)	Öl	19,76	19,22	52,4	105—107	88—90	0,54	1,98	
116—120 (9)	Öl	19,76	19,31	72,1	122—123,5	180—182	0,52	1,89	
126—135 (9)	Öl	18,19	18,14	75,2	—	168—171	0,63	2,12	
122—125 (9)	Öl	18,19	18,24	82,6	123—124	137—139	0,76	2,59	
130—137 (9)	Öl	18,19	18,04	78,7	94—96	125—127	0,74	2,49	
118—122 (9)	32—32,5	18,19	18,00	91,7	109—111	123—125	0,73	2,47	
127—131 (9)	52—53,5	18,19	18,15	81,2	139—141	158—160	0,60	2,12	
130—140 (9)	Öl	18,19	18,12	91,7	116—118	169—172	0,66	2,25	
125—129 (9)	47—48	18,19	18,30	71,4	115—116,5	202—203	0,62	2,13	
150—155 (9)	65—67,5	16,84	17,09	70,5	139—143	175—176	0,79	2,88	
135—142 (10)	59—61	16,84	17,02	76,5	126—128	160—162	0,81	2,96	
141—148 (10)	107—109	16,84	17,04	81,5	143—145	221—223	0,80	2,93	

[6] *D. A. Shirley* und *M. D. Cameron*, J. Amer. Chem. Soc. **72**, 2788 (1950).

[7] *M. C. Kloetzel, J. E. Little* und *M. Frisch*, J. Org. Chem. **18**, 1511 (1953).

[8] *J. C. Petropoulos, M. A. McCall* und *D. S. Tarbell*, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 1130 (1950).

[9] *J. E. Banfield, W. Davies, N. W. Gamble* und *S. Middeton*, J. Chem. Soc. [London] **1956**, 4791.

B. Bei Anwesenheit von Naphthalin oder Methylnaphthalin:

0,1 g Tn und 0,1 g α-Methylnaphthalin werden mit einem Überschuß an Peressigsäure (3,2 ml einer 14,5proz. Lösung in Eisessig, das ist das 4fache der auf Thionaphthen berechneten Menge) versetzt und 48 Stdn. bei — 5 bis — 10° aufbewahrt. Die Lösung wird dann nach Zugabe von Wasser 3 bis 4mal mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt, das CH_2Cl_2 dann 2mal mit einer kalt gesätt. Lösung von Fe(II)-sulfat, mit ca. 50 ml 10proz. NaOH und zuletzt mit Wasser gewaschen, getrocknet und abdestilliert. Der Rückstand wird bei 0,05 Torr destilliert: Bis 50° C geht das α-Methylnaphthalin und bei 90—100° das Tn-Sulfon über. Ausb. an rückgewonnenen α-Methylnaphthalin 91% d. Th., an Tn-Sulfon 96% d. Th.

Papierchromatographie der Thionaphthensulfone

Absteigende Methode:

Laufmittel: Obere Schicht nach Schütteln von n-Butanol, Äthanol, Cyclohexan, Ammoniak ($d = 0{,}910$, ca. 25%), Wasser (1:1:12:1:1).

Papier: Schleicher & Schüll 2043 b mgl.

Durchlaufchromatogramme mit Laufzeiten von 16 bis 22 Stdn.

Günstige Substanzmenge: 5—7,5 γ (kleinere Mengen werden schwer sichtbar, größere Mengen geben zu große Flecke — Schwanzbildung, keine Trennung).

Lösungsmittel für die Sulfone: Aceton und Äther.

Sichtbarmachung der Flecke: Besprühen mit einer 0,033proz. $KMnO_4$-Lösung (die Sulfone werden oxydiert und es erfolgt Abscheidung von MnO_2); hellbraune Flecke auf rosa Grund. Zur besseren Sichtbarmachung der Flecke kann nachträglich mit einer KJ-Stärke-Lösung besprüht werden (1,66 g KJ, 1 g lösl. Stärke auf 100 ml Wasser).

Erfassungsgrenze: 0,5 γ.

Neben den R_F-Werten wurden auch R_{Tn}-Werte bestimmt:

$$R_{Tn} = \frac{\text{Entfernung des Sulfons von der Startlinie}}{\text{Entfernung des Thionaphthensulfons von der Startlinie.}}$$

Darstellung von Derivaten des Trimethoxybenzols

Von

F. Dallacker, Edith Meunier, J. Limpens und **Maria Lipp**

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Aachen

(Eingegangen am 12. September 1960)

Es wird die Darstellung von 6,7,8-Trimethoxy-3-amino-chinazolonen-(4) durch Umsetzung der 2-Acylamino-3,4,5-trimethoxybenzoesäureester mit Hydrazinhydrat beschrieben.

Außerdem berichten wir über die Halomethylierungsprodukte des Trimethoxybenzols und deren Verwendung zur Synthese neuer Verbindungen.

A. Derivate der 3,4,5-Trimethoxy-benzoesäure

Zur Darstellung von 3,4,5-Trimethoxyphenyl-verbindungen gingen wir von der Gallussäure oder ihrem Decarboxylierungsprodukt, dem Pyrogallol, aus. Die Methylierung gelingt mit Dimethylsulfat in alkalischer Lösung. Es entstehen dabei Trimethoxybenzol[1] und je nach der angewandten Menge Dimethylsulfat Trimethoxy-benzoesäure[2] oder ihr Methylester[3]. *J. Koo*[4] konnte durch Methylierung in Stickstoffatmosphäre die Ausbeute verbessern. Pyrogallol[5] und Gallussäuremethylester[6] lassen sich außerdem mit Methyljodid und durch wiederholtes Behandeln mit Diazomethan[7] veräthern. Durch Einwirkung von HNO_3 ($d = 1{,}42$) bei $-5°$ auf Trimethoxy-benzoesäuremethylester (Ia) in Acetanhydrid er-

[1] *F. Ullmann*, Ann. Chem. **327**, 116 (1903); *E. Chapman, A. G. Perkin* und *R. Robinson*, J. Chem. Soc. [London] **130**, 3028 (1927); *M. Kohn* und *S. Grün*, Mh. Chem. **46**, 80 (1925).

[2] *C. Graebe* und *E. Martz*, Ann. Chem. **340**, 219 (1905); *A. G. Perkin* und *G. Weizmann*, J. Chem. Soc. [London] **89**, 1655 (1905); *F. Mauthner*, Org. Syntheses Coll. Vol. I, 537.

[3] *E. Späth*, Mh. Chem. **40**, 140 (1919).

[4] *J. Koo*, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 720 (1953).

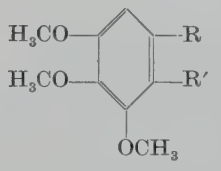
[5] *W. Will*, Ber. dtsch. chem. Ges. **21**, 607 (1888).

[6] *W. Will*, ebenda **21**, 2022 (1888).; *A. M. Hamburg*, Mh. Chem. **19**, 595 (1898); *D. P. N. Satchell*, J. Chem. Soc. [London] **1959**, 463.

[7] *J. Herzig* und *J. Pollak*, Mh. Chem. **25**, 511 (1904).

hielten wir den 2-Nitro-benzoesäuremethylester[8] Ib. Die Reduktion zur Aminoverbindung Ic kann mit Sn und HCl erfolgen[9], sie läßt sich aber in besserer Ausbeute mit Wasserstoff und *Raney*-Ni in Eisessig bewerkstelligen[10]. Beim Versuch, die Reduktion mit *Raney*-Ni in Eisessig/Isopropylalkohol (1:2) durchzuführen, fand in geringem Maße eine Umesterung statt. Es ließ sich neben dem Aminotrimethoxy-benzoesäureester Ic auch der Isopropylester Id isolieren[11].

Den Aminoester Ic kann man durch Aufnahme in Äther und Einleiten von HCl als Hydrochlorid reinigen oder durch Vakuumdestillation in reiner Form erhalten. Die Einwirkung von 100proz. Hydrazinhydrat führt zum Hydrazid Ie, das beim Erhitzen mit *Raney*-Ni in Isopropylalkohol unter Ammoniakabspaltung des Amid If ergibt. Auch die Acylierung des 2-Amino-3,4,5-trimethoxy-benzoesäuremethylesters (Ic) mit Säureanhydriden und Acylhalogeniden in Gegenwart halogenwasserstoffbindender Mittel, wie Pyridin oder N-Methyl-morpholin, läßt sich in guten Ausbeuten verwirklichen.



I

Ia: R = CO_2CH_3, R′ = H
b: R = CO_2CH_3, R′ = NO_2
c: R = CO_2CH_3, R′ = NH_2
d: R = $CO_2CH(CH_3)_2$ R′ = NH_2
e: R = $CO \cdot NH \cdot NH_2$, R′ = NH_2
f: R = $CO \cdot NH_2$, R′ = NH_2
g: R = CO_2CH_3, R′ = $NH \cdot CO \cdot CH_3$
h: R = CO_2CH_3, R′ = $NH \cdot CO \cdot CF_3$
i: R = CO_2CH_3, R′ = $NH \cdot CO \cdot C_6H_5$
j: R = CO_2CO_3, R′ = $NH \cdot CO \cdot C_6H_4 \cdot Cl$ (p)
k: R = CO_2CH_3, R′ = $NH \cdot CO \cdot CH_2 \cdot C_6H_5$
l: R = CO_2CH_3, R′ = $NH \cdot CO \cdot (CH_2)_3 \cdot C_6H_5$

m: R = CO_2CH_3, R′ = $NH \cdot CO$—

n: R = CO_2CH_3, R′ = $NH \cdot CO$—

B. 3-Amino-6,7,8-trimethoxy-chinazolone-(4)

Durch Erhitzen der Acylaminoester Ig—n mit einem 10fachen Überschuß an 100proz. Hydrazinhydrat wurden die entsprechenden Aminochinazolone IIa—g erhalten[12]. Nur im Falle des Trifluoracetaminoesters Ih konnten wir statt des Aminochinazolons nur das Hydrazid Ie isolieren.

---

[8] *C. J. Overmeyer*, J. Amer. Chem. Soc. **49**, 503 (1927); *M. T. Bogert* und *E. Plaut*, ebenda **37**, 2727 (1915).

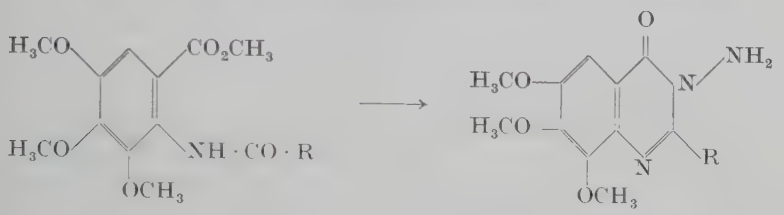
[9] *A. M. Hamburg*, Mh. Chem. **19**, 600 (1898).

[10] *K. Bernauer* und *O. Th. Schmidt*, Ann. Chem. **591**, 153 (1955).

[11] *H. Henecka* in: Methoden der organ. Chemie (*Houben-Weyl*) **8**, 527, Thieme, Stuttgart 1952.

[12] *F. Dallacker*, Mh. Chem. **90**, 846 (1959).

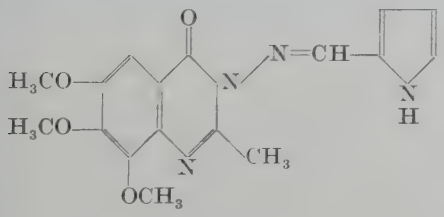
Die N-ständige primäre Aminogruppe läßt sich ohne Chinazolonring-aufspaltung mit heterocyclischen Aldehyden, wie z. B. Pyrrolaldehyd, zu



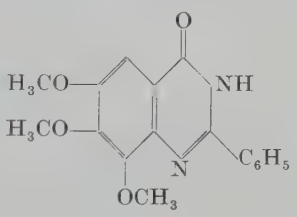
IIa—g

IIa: R = CH_3 IIe: R = $(CH_2)_3$—C_6H_5
b: R = C_6H_5 f: R = C_4H_3O
c: R = C_6H_4—Cl (p) g: R = C_5H_4N
d: R = CH_2—C_6H_5

IIh kondensieren. Auch hier führt die Behandlung des Aminochinazolons IIb mit *Raney*-Ni in Isopropylalkohol zur Ammoniakabspaltung und zur Bildung des Chinazolons IIi.



IIh



IIi

C. 3,4,5-Trimethoxy-phthalylalkohol

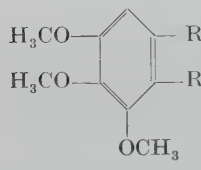
Als Ausgangsverbindung zur Darstellung des 3,4,5-Trimethoxy-phthalalkohols benutzten wir die Trimethoxy-o-phthalsäure. Zu ihrer Synthese boten sich mehrere Methoden[13] an, die auf einer von *P. Fritsch* gefundenen Reaktion beruhen[14]. Trimethoxybenzoesäure wird mit Chloralhydrat unter Verwendung von konz. H_2SO_4 kondensiert. Das erhaltene Trimethoxy-trichlormethyl-phthalid läßt sich durch Einwirkung von Natronlauge in die Trimethoxyphthalid-carbonsäure überführen, die nach Decarboxylierung und Oxydation mit Permanganat die Trimethoxy-o-phthalsäure ergibt. *K. Feist* und *G. L. Dschu*[15] erhielten diese Säure durch Umsetzung der *Grignard*verbindung des 2-Brom-trimethoxybenzoesäureesters mit CO_2 nach Ansäuern und schließlich gelang es *K. Friederich*

[13] *G. Bargellini* und *O. Molina*, Chem. Zbl. **1912** II, 1114; *R. L. Alimchandani* und *A. N. Meldrum*, J. Chem. Soc. [London] **117** II, 964 (1920); *J. Herzig*, Ann. Chem. **421**, 283 (1921).

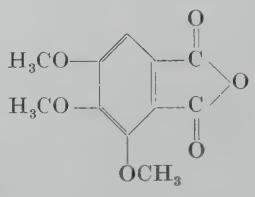
[14] *P. Fritsch*, ebenda **296**, 344 (1894).

[15] *K. Feist* und *G. L. Dschu*, Festschrift f. *A. Tschirsch*, Leipzig 1926, S. 23.

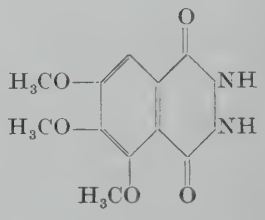
und *H. Mirbach*[16], diese Dicarbonsäure durch Einwirkung von CO_2 auf den 2-Lithium-trimethoxybenzoesäureester darzustellen. Die Reduktion der Dicarbonsäure IIIa zum Diol IIIb mit $LiAlH_4$ sowie die Bildung des Trimethoxy-1,4-dioxo-tetrahydrophthalazins IIId aus dem Anhydrid IIIc mit 100proz. Hydrazinhydrat ließen sich in guten Ausbeuten verwirklichen.



IIIa: R = COOH
b: R = CH_2OH



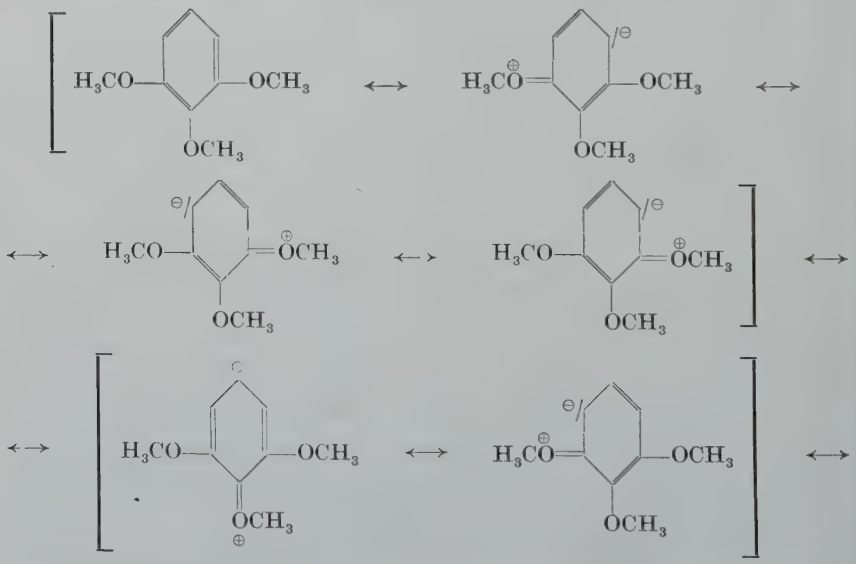
IIIc



IIId

D. 2,3,4-Trimethoxy-isophthaldiol und Derivate

M. Tomita und Mitarb.[17] berichten, daß die Behandlung von 2,3,4-Trimethoxy-benzoesäure mit CH_2O und HCl eine Chlormethylbenzoe-



säure ergibt, die durch Oxydation in die 4,5,6-Trimethoxy-isophthalsäure[18] übergeführt werden kann.

---

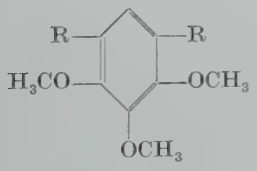
[16] *K. Friedrich* und *H. Mirbach*, Chem. Ber. **92**, 2751 (1959).

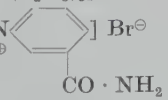
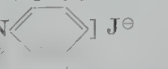
[17] *M. Tomita*, *S. Uyeo*, *K. Suzuki* und *T. Niwa*, J. Pharm. Soc. Japan **63**, 614 (1943); Chem. Abstr. **45**, 2909 (1951).

[18] *K. Feist* und *W. Awe*, Ber. dtsch. chem. Ges. **59**, 175 (1926).

Stellt man die wichtigsten Formen des Resonanzhybrides des Trimethoxybenzols auf, so erkennt man, daß für den Angriff elektrophiler Reagenzien die Nachbarkohlenstoffatome der Methoxygruppen stark bevorzugt sind. Es bedarf also nicht erst der Darstellung der 2,3,4-Trimethoxybenzoesäure, um das Chlormethylderivat zu erhalten, dessen Oxydationsprodukt die Trimethoxy-isophthalsäure ist, sondern bereits die Halomethylierung des Trimethoxybenzols müßte ein 1,5-Bis-halomethyl-trimethoxybenzol ergeben.

Sowohl die Chlor- als auch die Brom-methylierung des Trimethoxybenzols lieferten die erwarteten Verbindungen IVa und IVb, die mit KJ in Aceton das 1.5-Bis-jodmethyl-trimethoxybenzol IVf entstehen ließen. IVb und IVf ergaben durch Erhitzen mit Trimethylamin, Triäthylamin und Nicotinsäure-amid die entsprechenden quartären Ammoniumsalze, die teils schwer zu reinigen waren. Dagegen konnten das Diacetat IVj und daraus das Diol IVk sowohl durch NaOH als auch durch $LiAlH_4$ isoliert werden. Die Trimethoxy-isophthalsäure IVm ließ sich durch Oxydation des Diols IVk darstellen. Zum Dialdehyd IVl führte nur das Verfahren nach *M. Sommelet*[19], und zwar auch nur in sehr schlechter Ausbeute. Die Darstellung weiterer Derivate der Trimethoxy-



IVa: R = CH_2Cl
b: R = CH_2Br
c: R = $CH_2 \cdot \overset{\oplus}{N}(CH_3)_3]\ Br^{\ominus}$
d: R = $CH_2 \cdot \overset{\oplus}{N}(C_2H_5)_3]\ Br^{\ominus}$
e: R = $CH_2 \cdot N$  $]\ Br^{\ominus}$
$CO \cdot NH_2$
f: R = CH_2J
g: R = $CH_2 \cdot \overset{\oplus}{N}(CH_3)_3]\ J^{\ominus}$
h: R = $CH_2 \cdot \overset{\oplus}{N}(C_2H_5)_3]\ J^{\ominus}$
i: R = $CH_2 \cdot N$  $]\ J^{\ominus}$
$CO \cdot NH_2$
j: R = $CH_2 \cdot O \cdot CO \cdot CH_3$
k: R = CH_2OH
l: R = CHO
m: R = CO_2H
n: R = $CO \cdot Cl$
o: R = $CO \cdot NH_2$
p: R = $CO \cdot NH—C_6H_4—Cl$ (p)
q: R = $CO \cdot CHN_2$

[19] *O. Bayer* in: Methoden der organ. Chemie (*Houben-Weyl*) 7/I, 194, Thieme, Stuttgart 1954.

isophthalsäure, des Säurechlorides IVn, des Amides IVo, des p-Chloranilides IVp und des Diazoketons IVq, ließen sich ohne Schwierigkeiten durchführen.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

3,4,5-Trimethoxy-benzoesäuremethylester (Ia): In eine kalte Lösung von 225 g NaOH und 975 ccm Wasser trägt man unter Rühren 100 g Gallussäure ein. Hat sich die Säure gelöst, gibt man im Verlaufe von 30 Min. unter intensivem Rühren 500 ccm Dimethylsulfat, nach 30 Min. weitere 500 ccm und 15 Min. nach der letzten Zugabe noch restliche 426 ccm zu. Die Temperatur soll während der Methylierung 50—60° betragen. Nach mehrstdg. Erhitzen auf dem siedenden Wasserbad läßt man den Kolbeninhalt erkalten, wobei sich der Ester als feste, braune Masse auf der Flüssigkeit abscheidet; man saugt ab, wäscht den Rückstand mit Wasser neutral und reinigt das getrocknete Produkt durch Destillation unter vermindertem Druck. Schmp. 83°, $Sdp._{10}$ 166—167°; Ausb. 75% d. Th.

2-Nitro-3,4,5-trimethoxy-benzoesäuremethylester (Ib): Eine Lösung von 30 g Ester Ia und 120 ccm Acetanhydrid wird bei — 5° Innentemp. unter Rühren tropfenweise mit 20 ccm HNO_3 (d = 1,42) versetzt. Man läßt ca. 10—12 Stdn. bei 0° stehen, destilliert vorsichtig auf dem Wasserbad im Vak. das Acetanhydrid ab und gießt den Rückstand auf Eis. Gelbe Nadeln aus Ligroin, Schmp. 67°, 50% Ausb.

2-Amino-3,4,5-trimethoxy-benzoesäuremethylester (Ic): Zur Reduktion wird ein 1 l-Fünfhalskolben, versehen mit KPG-Rührer, Einleitungsrohr, Thermometer und einem mit Raschigringen gefüllten Aufsatz, verwendet. Durch die Lösung von 80 g Nitroester Ib in 500 ccm Eisessig wird nach Zusatz von 3 bis 4 Spatelspitzen *Raney*-Ni ein durch H_2SO_4 getrockneter Wasserstoffstrom geleitet. Nach 30 bis 50 Min. steigt die Kolbeninnentemp. langsam auf 40—50°. Wenn sie wieder auf 20° abgesunken ist, gilt die Reduktion als beendet. Man filtriert und destilliert die Essigsäure unter vermindertem Druck ab, nimmt den Rückstand in Äther auf, trocknet die äther. Lösung mit Na_2SO_4 und destilliert den Aminoester im Vak. als farbloses erstarrendes Öl vom $Sdp._{1,5}$ 138—140° über; Schmp. 40°, Ausb. 75—85% d. Th.

Durch Einleiten von HCl in die äther. Lösung von Ic fällt das *Hydrochlorid* (Schmp. 164°) aus.

2-Amino-3,4,5-trimethoxy-benzoesäure-isopropylester (Id): Bei der Reduktion des Nitroesters Ib in Eisessig/Isopropylalkohol (1:2) bildet sich in ca. 10% Ausb. der Isopropylester Id, der sich aus Isopropylalkohol umkristallisieren läßt. Farblose Kristalle vom Schmp. 111°.

$C_{13}H_{19}NO_5$. Ber. C 58,00, H 7,07. Gef. C 57,84, H 7,06.

Hydrazid Ie: Eine Lösung von 5 g Aminoester Ic in 50 ccm Isopropylalkohol und 10 ccm 100proz. Hydrazinhydrat wird 8 Stdn. auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Beim Einengen unter vermindertem Druck fällt eine Substanz an, die nach Umkristallisieren aus Benzol in Form glänzender Blättchen vom Schmp. 117° (u. Zers.) in 82% Ausb. erhalten werden kann.

$C_{10}H_{15}N_3O_4$. Ber. C 49,79, H 6,22, N 17,43.
Gef. C 49,59, H 6,12, N 17,88.

Amid If: Bis zur Beendigung der Ammoniakentwicklung erhitzt man eine Lösung von 2 g Hydrazid Ie in 1 l Isopropylalkohol nach Zusatz von 2 Spatelspitzen *Raney*-Ni unter Rühren und Rückfluß, filtriert noch heiß vom Katalysator ab und engt das Filtrat bis zur beginnenden Kristallisation ein. Aus Cyclohexan farblose Kristalle, Schmp. 134°. Ausb. 77% d. Th.

$C_{10}H_{14}N_2O_4$. Ber. C 53,10, H 6,19. Gef. C 52,79, H 6,16.

2-Acetamino-3,4,5-trimethoxy-benzoesäuremethylester (Ig) und *2-Trifluoracetamino-3,4,5-trimethoxy-benzoesäuremethylester* (Ih): Man erhitzt eine Lösung von 8 g Aminoester Id in 20 ccm Acet- bzw. 20 ccm Trifluor-acetanhydrid kurz zum Sieden und gießt den Kolbeninhalt nach 2 bis 3 Stdn. in Wasser, wobei die Acetylierungsprodukte ausfallen.

2-Acylamino-3,4,5-trimethoxy-benzoesäuremethylester (Ii—n): 8 g Aminoester Id, gelöst in 100 ccm Dioxan und 4 ccm absol. Pyridin, werden mit der äquimolaren Menge Säurechlorid, gelöst in 20 ccm absol. Dioxan versetzt. Man erhitzt das Gemisch 10 Min. auf dem siedenden Wasserbad, läßt es noch einige Stdn. bei Raumtemp. stehen, filtriert vom Pyridin-hydrochlorid ab, wäscht mit Dioxan nach und engt die Filtrate im Vak. ein. Den Rückstand reinigt man durch Umkristallisieren aus den angegebenen Lösungsmitteln.

3-Amino-6,7,8-trimethoxy-chinazolon-(4)-derivate (IIa—g): Die Acylaminoester Ig—n werden in Isopropylalkohol gelöst, mit dem 10fachen Überschuß an 100proz. Hydrazinhydrat versetzt und 10 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Bis zur beginnenden Kristallisation wird im Vak. eingeengt, die ausfallenden Kristalle werden abgesaugt und aus den angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert.

3-[Pyrryliden-(2')-amino]-2-methyl-6,7,8-trimethoxy-chinazolon-(4) (IIh): Eine Lösung von 5 g Aminochinazolon IIa in wenig Eisessig wird mit der äquimolaren Menge Pyrrol-aldehyd, gelöst in Eisessig, versetzt, die Reaktionsmischung kurz auf dem siedenden Wasserbad erwärmt und zur Kristallisation abgekühlt. Schmp. (aus Dioxan) 215°, Ausb. 63%.

$C_{17}H_{18}N_4O_4$. Ber. C 59,64, H 5,26. Gef. C 59,73, H 5,54.

2-Phenyl-6,7,8-trimethoxy-chinazolon-(4) (IIi): Das Chinazolon wird aus IIb analog If mit *Raney*-Ni in Isopropylalkohol dargestellt. Aus Isopropylalkohol oder Benzol erhält man farblose Kristalle vom Schmp. 245° in einer Ausb. von 72% d. Th.

$C_{17}H_{16}N_2O_4$. Ber. C 65,38, H 5,13. Gef. C 65,43, H 5,27.

6,7,8-Trimethoxy-1,4-dioxo-tetrahydrophthalazin (IIId): 5 g 3,4,5-Trimethoxy-o-phthalsäure werden in 40 ccm Acetanhydrid gelöst, die Lösung 10 Min. zum Sieden erhitzt, das Lösungsmittel im Vak. abdestilliert und der Rückstand aus absol. Benzol umkristallisiert. 6 g des so erhaltenen Anhydrides (Schmp. 140°; Ausb. 77% d. Th.) löst man in wasserfr. Dioxan, setzt 10 ccm 100proz. Hydrazinhydrat zu und erhitzt 3 Stdn. unter Rückfluß. Nach Einengen und Erkalten werden farblose Kristalle in 72% Ausb. erhalten, die nach Umkristallisieren aus Methanol/Wasser einen Schmp. von 235° zeigen.

$C_{11}H_{12}N_2O_5$. Ber. C 52,40, H 4,76. Gef. C 52,05, H 4,84.

3,4,5-Trimethoxy-o-phthalalkohol (IIIb): Zu einer Suspension von 2,9 g $LiAlH_4$ in absol. Tetrahydrofuran (THF) gibt man tropfenweise unter intensivem Rühren 5 g 3,4,5-Trimethoxyphthalsäure, gelöst in absol. THF. Zur

Vervollständigung der Reaktion erhitzt man das Reaktionsgemisch noch 3—4 Stdn. unter Rückfluß, läßt es anschließend 10—15 Stdn. bei Raumtemp.

Nr.	Umkrist. aus	Schmp. °C	Ausb. % d. Th.	Summenformel	% C	% H
Ig	IP/W	93—94	65	$C_{13}H_{17}NO_6$	Ber. 55,10	6,01
					Gef. 55,16	5,95
h	C	77—78	77	$C_{13}H_{14}F_3NO_6$	Ber. 46,29	4,16
					Gef. 46,41	4,17
i	C	95	75	$C_{18}H_{19}NO_6$	Ber. 62,33	5,43
					Gef. 62,60	5,45
j	IP	111—112	60	$C_{18}H_{18}ClNO_6$	Ber. 56,99	4,75
					Gef. 56,98	4,65
k	C	100	91	$C_{19}H_{21}NO_6$	Ber. 63,50	5,85
					Gef. 63,28	5,79
l	C	114	90	$C_{21}H_{25}NO_6$	Ber. 65,12	6,46
					Gef. 64,91	6,23
m	IP/W	108	66	$C_{16}H_{17}NO_7$	Ber. 57,30	5,07
					Gef. 56,92	5,08
n	—	Öl	wurde ohne Reinigung weiterverarbeitet			

stehen, zersetzt das überschüssige $LiAlH_4$ durch tropfenweise Zugabe einer äther. Essigesterlösung, gießt auf Eis, sättigt mit NaCl und extrahiert mehrmals mit $CHCl_3$. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels kristallisiert man

Nr.	Umkrist. aus	Schmp. °C	Ausb. % d. Th.	Summenformel	% C	% H
IIa	B	155	71	$C_{12}H_{15}N_3O_4$	Ber. 54,35	5,66
					Gef. 53,94	5,78
b	IP	170	90	$C_{17}H_{17}N_3O_4$	Ber. 62,38	5,20
					Gef. 62,30	5,25
c	C/B	191	65	$C_{17}H_{16}ClN_3O_4$	Ber. 56,51	4,43
					Gef. 56,70	4,49
d	IP	142	70	$C_{18}H_{19}N_3O_4$	Ber. 63,34	5,57
					Gef. 62,95	5,59
e	C	92	98	$C_{20}H_{23}N_3O_4$	Ber. 65,04	6,28
					Gef. 64,76	6,20
f	IP	189 u. Zers.	77	$C_{15}H_{15}N_3O_5$	Ber. 56,78	4,73
					Gef. 56,71	4,70
g	IP	186 u. Zers.	50	$C_{16}H_{16}N_4O_4$	Ber. 58,53	4,88
					Gef. 58,30	4,96

Erklärung zu den Tabellen: B = Benzol, C = Cyclohexan, D = Dioxan, IP = Isopropylalkohol W = Wasser.

den Rückstand aus Diisopropyläther um. Farblose Kristalle vom Schmp. 78—79°, Ausb. von 82% d. Th.

$C_{11}H_{16}O_5$. Ber. C 57,89, H 7,02. Gef. C 57,84, H 7,10.

Pyrogallol-trimethyläther: In eine Lösung von 126 g Pyrogallol, 500 ccm Aceton und 300 ccm Dimethylsulfat gibt man unter Rühren in Portionen

von 20– 30 g 416 g K_2CO_3, dabei soll die Temp. 40—45° betragen. Anschließend erhitzt man die Reaktionslösung 2 Stdn. unter Rückfluß, verdünnt mit 750 ccm Wasser, destilliert den größten Teil des Acetons ab und gießt den Rückstand in 1,5 l Wasser. Das allmählich erstarrende Öl wird neutral gewaschen, getrocknet und destilliert: $Sdp._{12}$ 117°, Schmp. 45°; Ausb. 60—63% d. Th.

1,5-Bis-chlormethyl-2,3,4-trimethoxybenzol (IVa): Man löst 50 g Pyrogalloltrimethyläther und 30 g Paraformaldehyd in 200 ccm Eisessig, leitet unter intensivem Rühren bei 35° Innentemp. 5 Stdn. HCl ein, gießt auf Eis, trennt die ölige Schicht ab und extrahiert die wäßrige Phase mehrmals mit Äther. Die vereinigten organischen Phasen schüttelt man mit dest.(!) Wasser, 10proz. Sodalösung, nochmals mit dest. Wasser, trocknet sie über Na_2SO_4 und destilliert das Lösungsmittel ab. $Sdp._{10}$ 167°, Ausb. 45—55% d. Th.; Schmp. 43°.

$C_{11}H_{14}Cl_2O_3$. Ber. C 49,83, H 5,33, Cl 26,76.
Gef. C 49,68, H 5,39, Cl 27,15.

Beim Umgang mit dieser Substanz arbeite man mit Gummihandschuhen und unter dem Abzug; andernfalls treten, meist erst nach mehreren Tagen, starke Entzündungen im Gesicht und an den Händen in Erscheinung!

1,5-Bis-brommethyl-2,3,4-trimethoxybenzol (IVb): In eine Lösung von 600 ccm 64proz. HBr und 46,5 g Paraformaldehyd, die sich in einem 2 l-Dreihalskolben (KPG-Rührer, Thermometer und Rückflußkühler) befindet, trägt man allmählich bei — 5° 100 g Trimethoxybenzol ein. Die entstandene Suspension hält man unter intensivem Rühren zunächst noch 1 Stde. bei 0° und erwärmt sie anschließend 3—4 Stdn. auf 40°. Hierauf gießt man in Eiswasser, trennt die ölige Schicht ab, extrahiert die wäßrige Phase mit Äther, wäscht die vereinigten Extrakte mit dest.(!) Wasser, 10proz. Sadalösung und nochmals mit dest. Wasser bis zur neutralen Reaktion. Nach Trocknen mit Na_2SO_4 und Vertreiben des Äthers destilliert man das zurückbleibende Öl im Vak. (Vorsicht, Überhitzungen führen zu momentanen Zersetzungen). Farblose bis schwach gelb gefärbte Substanz vom Schmp. 58,5° und $Sdp._4$ 165—170°; Ausb. 20—40% d. Th.

$C_{11}H_{14}Br_2O_3$. Ber. C 37,29, H 3,98, Br 45,15.
Gef. C 37,65, H 4,05, Br 45,47.

2,3,4-Trimethoxy-1,5-xylylen-bis-trimethylammoniumbromid (IVc): 6 g Dibromid IVb, gelöst in 25 ccm Methanol, versetzt man unter Rühren bei — 40° mit 12—13 g gekühltem Trimethylamin, rührt noch weitere 4—5 Stdn. bei dieser Temp., läßt das Gemisch allmählich erwärmen und erhitzt schließlich noch 2 Stdn. am Rückflußkühler. Nach Kühlen mit Eis-Kochsalz fällt das Salz als farbloser Kristallbrei aus, den man mit 25 ccm kaltem Methanol wäscht und aus Isopropylalkohol umkristallisieren kann. Ausb. 63% d. Th.; Schmp. (Zers.) ab 190°.

$C_{17}H_{32}Br_2N_2O_3$. Ber. C 43,21, H 6,82. Gef. C 42,98, H 6,55.

Salz IVd: Eine Lösung von 6 g Dibromid IVb, 4,1 g Triäthylamin und 50 ccm Isopropylalkohol erhitzt man 2–3 Stdn. am Rückflußkühler, filtriert die aus dem gekühlten Reaktionsgemisch ausfallenden Kristalle ab und kristallisiert sie aus 50proz. Äthanol um. Ausb. 82,8% d. Th.; Zers. ab 179°.

$C_{23}H_{34}Br_2N_2O_3$. Ber. C 49,64, H 7,97. Gef. C 49,05, H 8,04.

Salz IVe: Darstellung analog IVd aus 7 g Dibromid IVb, 5,3 g Nicotinsäureamid und 35 ccm Isopropylalkohol. Aus 50proz. Äthanol farblose Kristalle, Zers. ab 180°; Ausb. 94,9% d. Th.

$C_{23}H_{26}Br_2N_4O_5$. Ber. C 46,17, H 4,38. Gef. C 46,23, H 4,59.

1,5-Bis-iodmethyl-2,3,4-trimethoxybenzol (IVf): Man versetzt unter Rühren bei 40° 25 g Dichlorid IVa, gelöst in 200 ccm Aceton, mit 35 g NaJ. Nach der letzten Zugabe erhitzt man 45 Min. zum Sieden, destilliert das Aceton unter vermindertem Druck ab, wobei die Badtemp. 40° nicht übersteigen soll, nimmt den Rückstand in ca. 500 ccm Äther auf, trocknet die filtrierte äther. Lösung über $MgSO_4$ und destilliert das Lösungsmittel unter vermind. Druck ab. Den Rückstand kann man durch Umkristallisation aus Isopropylalkohol reinigen. Ausb. 56,5% d. Th.; Schmp. 70,5°.

$C_{11}H_{14}J_2O_3$. Ber. C 29,46, H 3,16. Gef. C 29,64, H 3,26.

Salz IVg: Darstellung analog IVc aus IVf und Trimethylamin. Nach Umkristallisieren aus 50proz. Äthanol erhält man das sich am Licht und an der Luft zersetzende Salz vom Schmp. (u. Zers.) 183° in einer Ausb. von 67% d. Th.

$C_{17}H_{32}J_2N_2O_3$. Ber. C 36,05, H 5,69. Gef. C 35,65, H 5,53.

Salz IVh: Darstellung analog IVd aus IVf und Triäthylamin. Aus 50proz. Äthanol: Zers. 182°, Ausb. 68% d. Th.

$C_{23}H_{44}J_2N_2O_3$. Ber. C 42,46, H 6,82. Gef. C 42,16, H 7,00.

Salz IVi: Darstellung analog IVe aus IVf und Nicotinsäureamid. Das Salz kann durch Umkristallisieren aus 50proz. Äthanol gereinigt werden. Ausb. 82% d. Th.; Zers. ab 125°

$C_{23}H_{26}J_2N_4O_5$. Ber. C 39,89, H 3,79. Gef. C 40,16, H 4,05.

1,5-Bis-acetoxymethyl-2,3,4-trimethoxybenzol (IVj): 0,06 Mol Dichlorid IVa wird mit 0,14 Mol K-Acetat und 200 ccm Eisessig 4—5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, der Eisessig abdestilliert und der Rückstand in Wasser gegossen. Man saugt ab, wäscht gut mit Wasser und kristallisiert aus viel Alkohol um. Schmp. 101,5°, Ausb. quantitativ.

$C_{15}H_{20}O_7$. Ber. C 57,69, H 6,46. Gef. C 57,94, H 6,40.

1,5-Bis-hydroxymethyl-2,3,4-trimethoxybenzol (IVk): a) 9 g Diacetat IVj werden mit 21 g KOH, 80 ccm Wasser und 40 ccm Äthanol 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Dann sättigt man mit NaCl, extrahiert mehrmals mit je 200 ccm Äther, wäscht die äther. Extrakte mit wenig Wasser und trocknet über $MgSO_4$. Nach Abdestillieren des Äthers und Umkristallisieren aus Cyclohexan wird das Diol in 38% Ausb. erhalten.

b) Eine Suspension von 10 g $LiAlH_4$ in 1 l absol. Äther wird unter Rühren mit der äther. Lösung von 30 g Diacetat IVj versetzt. (Da das Diacetat in Äther schwer löslich ist, setzt man auf den Reaktionskolben einen Soxhlet und füllt die Hülse mit dem Diacetat.)

Nach Beendigung der Extraktion und Reaktion zerstört man das überschüssige $LiAlH_4$ mit Essigester und Eiswasser, dekantiert den Äther und wäscht den Rückstand mehrmals mit Äther aus. Die vereinigten äther. Lösungen trocknet man über $MgSO_4$, dampft ab und kristallisiert aus Diisopropyläther um. Ausb. 73% d. Th.; Schmp. 78—79°.

$C_{11}H_{16}O_5$. Ber. C 57,89, H 7,07. Gef. C 57,91, H 7,18.

4,5,6-Trimethoxy-isophthalaldehyd (IVl): Eine Lösung von 14 g Dichlorid IVa, 42 ccm 50proz. Essigsäure und 21 g Hexamethylentetramin wird 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, anschließend mit 15 ccm konz. HCl versetzt und nochmals 5 Min. am Rückflußkühler erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch extrahiert man 6- bis 7mal mit je 250 ccm Äther, trocknet den Äther über $MgSO_4$ und destilliert ihn ab. Farblose Kristalle aus Äther, Schmp. 98,5°, Ausb. 10% d. Th.

$C_{11}H_{12}O_5$. Ber. C 58,93, H 5,40. Gef. C 59,14, H 5,36.

4,5,6-Trimethoxy-isophthalsäure (IVm): 5 g Diol IVk werden in 125 ccm Wasser suspendiert und unter Rühren bei 50–60° mit 19 g $KMnO_4$, gelöst in 390 ccm H_2O, versetzt. Hierauf erhitzt man noch 1 Stde. unter Rückfluß, filtriert heiß den Braunstein ab, reduziert überschüssiges $KMnO_4$ durch Alkohol, engt das Filtrat auf ca. 100 ccm ein und säuert mit verd. HCl an. IVm kristallisiert aus heißem Wasser, Schmp. 193—194°, Ausb. 84% d. Th.

$C_{11}H_{12}O_7$. Ber. C 51,95, H 4,73. Gef. C 51,91, H 4,75.

4,5,6-Trimethoxy-isophthalsäuredichlorid (IVn): 10 g Dicarbonsäure IVm werden mit 40 g $SOCl_2$ bis zur Beendigung der HCl-Entwicklung unter Rückfluß erhitzt, anschließend das überschüssige $SOCl_2$ unter vermindertem Druck abdestilliert. Ausb. 11 g (Rohprodukt); Schmp. 63°.

4,5,6-Trimethoxy-isophthalsäure-diamid (IVo): Zu 200 ccm^3 mit NH_3 gesätt. Methanol gibt man in kleinen Portionen unter Rühren 12 g Säurechlorid IVn, erhitzt anschließend 45 Min. unter Rückfluß und saugt nach dem Erkalten ab. Farblose Kristalle aus Isopropylalkohol, Schmp. 221°, Ausb. 93% d. Th.

$C_{11}H_{14}N_2O_5$. Ber. C 51,97, H 5,51. Gef. C 51,74, H 5,59.

4,5,6-Trimethoxy-isophthalsäure-di-[(p)-chlor-anilid] (IVp): Zu einer Lösung von 10,5 g p-Chlor-anilin, 150 ccm Dioxan und 10 g N-Methylmorpholin gibt man tropfenweise 12 g Säurechlorid IVn, gelöst in Dioxan, erwärmt einige Min. auf dem Wasserbad, filtriert nach mehrstdg. Stehen bei Raumtemp. ab und dampft das Filtrat ein. Der Filter- und der Destillationsrückstand werden vereinigt, gut mit Wasser gewaschen und mehrmals aus Dioxan umkristallisiert. Schmp. 250°, Ausb. 85% d. Th.

$C_{23}H_{20}Cl_2N_2O_5$. Ber. C 58,11, H 4,21. Gef. C 57,90, H 4,24.

Diazoketon IVq: Bei 0° gibt man unter Rühren eine äther. Lösung von 11 g Säurechlorid IVn zu einer äther. Lösung eines 3fachen Überschusses Diazomethan. Beim Stehen im Eiskasten scheidet sich nach ca. 10—15 Stdn. eine gelbe aus Cyclohexan umkristallisierbare Substanz vom Schmp. 103° (Zers.) in einer Ausb. von 62% d. Th. ab.

$C_{13}H_{12}N_4O_5$. Ber. C 51,32, H 3,95. Gef. C 50,92, H 3,82.

IR-Spektren

Sämtliche mit dem Leitz-Gerät (NaCl-Prisma) angefertigten Aufnahmen zeigen die Absorptionsmerkmale des disubstituierten Trimethoxybenzols. Die Methylgruppe verursacht CH-Valenzschwingungen bei 3,38 μ, 3,42 μ und 3,52 μ sowie Deformationsschwgg. bei 6,85 μ und von 7,20—7,40 μ. Da im Bereich um 7,40 μ auch C—O- und C—N-Banden auftreten können, werden die CH_3-Banden oft überlappt und treten nicht oder nur schwach in Er-

scheinung. Die Methoxygruppen können durch Absorptionen bei 7,39—7,55 μ, 8,00—8,15 μ, 8,30—8,47 μ, 8,75—8,89 μ und 9,75—9,82 μ sowie durch C—O—C-Schwingungen bei 10,10—10,15 μ und 10,40—10,50 μ identifiziert werden. Die CH-Waggingschwgg. des pentasubstit. Benzolringes treten im Bereich von 11,10—11,50 μ nur schwach in Erscheinung.

3,4,5-Trimethoxy-phthalalkohol (IIIb), *4,5,6-Trimethoxy-isophthalalkohol* (IVk) und *4,5,6-Trimethoxy-isophthalaldehyd* (IVl): Die beiden Diole können durch ihre starken Valenzschwingungen bei 3,00 und 3,10 μ und die C—O-Absorption bei 9,62 μ (prim. Alkohol) eindeutig nachgewiesen werden. Durch die Oxydation zum Isophthalaldehyd IVb entfallen diese OH-Schwgg. und es erscheint bei 5,95 μ, also im Bereich der ungesättigten Aldehyde, eine Carbonylschwingung, durch die die $C{=}C_{Ring}$-Schwg. bei 6,32 μ in einer Stärke erscheint, wie sie sonst nur in Spektren von Aryl-polyenen beobachtet werden.

2-Acetamino-3,4,5-trimethoxy-benzoesäuremethylester (Ic) und *2-Methyl-3-amino-6,7,8-trimethoxy-chinazolon-(4)* (IIa): Da der Acetaminotrimethoxybenzoesäureester zwei verschiedenartige Carbonylgruppen, nämlich die des Esters und die des Säureamides, besitzt, müßte sich dies auch in seinem Spektrum bemerkbar machen. Tatsächlich erscheint bei 5,82 μ die Estercarbonyl- und bei 5,92 μ die Säureamidabsorption. Außerdem erscheint im Spektrum des Esters eine starke Bande bei 8,10 μ, die für ungesättigte und aromatische Ester (8,00—8,30 μ) charakteristisch ist. Diese Bande ist insofern von Bedeutung, als durch die Aminochinazolonbildung die Estercarbonylschwingung bei 5,82 μ durch eine Säureamidbande (—CO—N—NH_2) ersetzt wird, somit also in diesem Bereich bleibt, während die Absorption der ungesättigten Ester bei 8,10 μ durch die Hydrazineinwirkung entfällt. Der Ringschluß macht sich weiterhin durch Banden bei 2,85—3,00 μ (NH-Valenzschwg. der primären Amine) und durch C—N-Schwgg. bei 7,20—7,40 μ bemerkbar.

2-Benzoylamino-3,4,5-trimethoxy-benzoesäuremethylester (Ii), *2-Phenyl-3-amino-6,7,8-trimethoxy-chinazolon-(4)* (IIb) und *2-Phenyl-6,7,8-trimethoxy-chinazolon-(4)* (IIi): Während im Spektrum des Acetaminoesters die NH-Valenzschwg. des monosubstit. Amides nicht in Erscheinung trat, läßt sich diese Bande beim Benzoylderivat sehr gut bei 2,99 μ erkennen. Auch hier verursacht der Aminochinazolonringschluß zwei neue Banden, bei 3,04 und 3,12 μ (NH-Valenzschwgg. der primären Amine), Amidbande bei 5,99 und 6,16 μ sowie Verschwinden der Esterabsorption bei 8,05 μ.

Der Abbau des Aminochinazolons zum Chinazolon liefert eine Verbindung, die die Ausbildung tautomerer Formen (—CO—NH— $\rightleftharpoons$ —COH=N—) erlaubt. Dies macht sich auch im Spektrum durch eine breite Absorption im Bereich der OH- und NH-Valenzschwgg. bei 3,15 und 3,30 μ bemerkbar.

Derivate des Methylendioxybenzols, 6. Mitt.:*

Über die Gewinnung und elektrophile Substitutionen des Myristicinsäuremethylesters und seiner Derivate

Von

F. Dallacker, F. Gohlke und Maria Lipp

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Aachen

(Eingegangen am 12. September 1960)

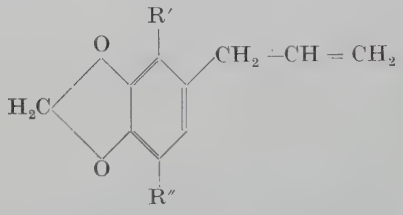
Aus dem Petersiliensamenöl isolierten wir Apiol, Myristicin und Safrol. Durch Ozonisierung wurden die entsprechenden Aldehyde dargestellt, die zur Säure weiteroxydiert und als Ester getrennt werden konnten. Außerdem beschreiben wir die Bildung von Brom-, Nitro- und Aminoderivaten des Myristicinsäuremethylesters.

Als Ausgangsverbindung zur Darstellung der Derivate des Myristicins wählten wir das Petersiliensamenöl, das wegen seiner physiologischen Wirkungen des öfteren Gegenstand eingehender Untersuchungen[1] war.

* 1. Mitt.: *F. Dallacker*, Ann. Chem. **633**, 14 (1960); 2. Mitt.: *F. Dallacker*, ebenda **633**, 23 (1960); 3.—5. Mitt.: *F. Dallacker, K. W. Glombitza* und *M. Lipp*, ebenda, im Druck.

[1] *J. Chevalier*, Bull. Sci. Pharm. **17**, 128; Chem. Zbl. **1910** I, 1799. *L. Lutz*, C. r. acad. sci. Paris **189**, 62 (1929). *W. Sigmund*, Biochem. Z. **146**, 389 (1924). *A. A. Christomanos*, Arch. exp. Pathol. Pharmakol. **123**, 252. *N. Candela*, Rev. ital. ginecol. **12**, No. 6 (1931); Chem. Abstr. **27**, 137 (1933). *F. Mercier* und *L. Vignoli*, C. r. Sé. soc. biol. filiales **118**, 170 (1935); Chem. Abstr. **29**, 3034 (1935). *P. Patoir, G. Patoir* u. a., ebenda **120**, 192 (1935); Chem. Abstr. **30**, 761 (1936). *R. Marri*, Boll. soc. ital. biol. sper. **14**, 291 (1939); Chem. Abstr. **33**, 7893 (1939). *P. Gavaudan* und *N. Gavaudan*, C. r. soc. biol. filiales **131**, 998 (1939); Chem. Abstr. **33**, 8686 (1939); C. r. acad. sci. Paris **210**, 576 (1940). *A. Lespagnol* und *R. Merville*, Bull. sci. pharmacol. **48**, 280 (1941); Chem. Abstr. **36**, 1388 (1942). *P. F. Fàvero, H. V. de Varvalho* und *E. Novah*, Anais faculdade med. univ. S. Paulo **16**, 499 (1940); Chem. Abstr. **37**, 6338 (1943). *N. A. Brown*, Phytopathology **32**, 25 (1942); Chem. Abstr. **36**, 2887 (1942). *R. Marri*, Arch. ital. sci. farmacol. **8**, 242 (1939); Chem. Zbl. **1944** I, 562. Engl. Pat. 660 131; Chem. Zbl. **1952**, 7562. *G. di Maggio*, Fitoterapia **23**, 307 (1952); Chem. Zbl. **1954**, 7913. Amer. Pat. 2 664 381; Chem. Abstr. **48**, 4186h (1954). *B. Wesley-Hadzija* und *P. Bohing*, Ann. pharm. franç. **14**, 283 (1956); Chem. Abstr. **50**, 17217i (1956).

Schon im Jahre 1876 beschrieb *E. von Gerichten*[2] eine Zerlegung des Petersiliensamenöls durch Destillation. *G. Ciamician* und *P. Silber*[3] haben dann Vorkommen und Konstitution des Apiols (I) und des Myristicins (II) im Petersiliensamenöl bewiesen. *H. Thoms*[4], der verschiedene Petersiliensamenöle untersuchte, unterschied schließlich französisches (hoher Myristicingehalt) und deutsches Petersiliensamenöl (hoher Apiolgehalt). Neben Fett und Terpenverbindungen[5] fand er als weiteren ätherischen Bestandteil des Oleum Petroselini das 1-Allyl-2,3,4,5-tetramethoxy-benzol. Im Verlaufe unserer Arbeiten konnten wir das Vorhandensein von Safrol (III) im Petersiliensamenöl nachweisen.



I: $R' = CH_3O$, $R'' = CH_3O$
II: $R' = H$, $R'' = CH_3O$
III: $R' = H$, $R'' = H$

Zum Nachweis des Apiols (I) und des Myristicins (II) im Petersiliensamenöl fand man eine Reihe von qualitativen Nachweismethoden[6] und ein Verfahren[7], das auf der Bromierung der Allylbenzolabkömmlinge beruht und eine Aussage über den ungefähren Gehalt an vorgenannten Stoffen erlaubt. Da Ozonisierungen des Isoapiols (Ib) und des Isomyristicins (IIb) unter Bildung der entsprechenden Aldehyde in hohen Ausbeuten durchführbar sind, arbeiteten wir ein Verfahren aus, das zur

---

[2] *E. von Gerichten*, Ber. dtsch. chem. Ges. **9**, 1477 (1876).

[3] *G. Ciamician* und *P. Silber*, ebenda **21**, 913, 1621, 2129 (1888); **22**, 119, 24, 81 (1889); **23**, 2283 (1890); **24**, 2608 (1891).

[4] *H. Thoms*, ebenda **36**, 1714, 3446, 3451 (1903); **41**, 2753 (1908).

[5] *C. Wehmer*, „Die Pflanzenstoffe", 2. Aufl., 1931, Bd. 2, S. 875. *T. P. Hilditch* und *E. E. Jones*, J. Soc. Chem. Ind. **46**, T 174 (1927); Chem. Zbl. **1927** II, 239. *J. van Loon*, Rec. trav. chim. Pays-Bas **46**, 492 (1927).

[6] *A. Jorissen*, J. Pharm. Liège **7**, Okt. (1900); Chem. Zbl. **1901** I, 135. *J. A. Labat*, Bull. soc. chim. France **5**, 745; Chem. Abstr. **3**, 2854 (1909). *L. von Itallie* und *A. Harmsma*, Pharm. Weekbl. **66**, 645 (1929); Chem. Zbl. **1929** II, 1439. *J. King*, Analyst **54**, 567 (1929); Chem. Abstr. **24**, 40 (1930). *L. Vignoli*, Bull. Sci. pharmacol. **40**, 344 (1933); Chem. Zbl. **1933** II, 1728. *L. Rosenthaler*, Pharm. Zhalle Deutschld. **74**, 288 (1933); Chem. Zbl. **1933** II, 98. *J. A. Labat*, Bull. soc. chim. biol. **15**, 1344 (1933); Chem. Abstr. **28**, 2300 (1934). *A. Jonescu-Matiu* und *C. Popesco*, Bull. soc. chim. biol. **112**, 671 (1935); Chem. Zbl. **1935** II, 3543. *E. Eegriwe*, Z. analyt. Chem. **110**, 22 (1937). *A. Lespagnol* und *R. Merville*, C. r. Séances soc. biol. filiales **135**, 1366 (1941); Chem. Abstr. **39**, 5269 (1945). *R. Castagnou* und *R. Quilichini*, Bull. Soc. pharm. Bordeaux **90**, 118 (1952); Chem. Abstr. **46**, 9018e (1952); Bull. Soc. pharm. Marseille **1952**, 57; Chem. Abstr. **49**, 7809e (1955). *F. Feigl* und *L. Hainberger*, Mikrochim. Acta [Wien] **1955**, 806. *H. Roth* in: Methoden der Organ. Chem. (*Houben-Weyl*), 4. Aufl., 1953, Bd. 2, S. 420. *M. Karmazin*, Pharmazie **10**, 57 (1955); Chem. Zbl. **1956**, 3375.

[7] *H. Windisch*, Mercks Jber. **57**, 56 (1934).

Bestimmung von Apiol und Myristicin der Bromierungsmethode überlegen ist.

A. Derivate des Myristicins

Die im Petersiliensamenöl vorhandenen Allylbenzole Apiol, Myristicin und Safrol, wurden durch Behandlung mit starker äthanol. KOH[8] (an Stelle von metallischem Na[9]) in die entsprechenden Isoverbindungen übergeführt. Die Gewinnung des reinen Isoapiols (Ib) und Isomyristicins (IIb) ließ sich durch Destillation des rohen und isomerisierten Petersiliensamenöls verwirklichen.

Während die Oxydation des Isomyristicins (IIb) zum Aldehyd oder zur Säure bei kleinen Ansätzen mit $KMnO_4$ oder $K_2Cr_2O_7$[9, 10] bzw. beim Isoapiol (Ib) auch mit Äthylnitrit[11] nur in mittlerer Ausbeute erfolgte, versagte die Permanganatoxydation bei großen Ansätzen fast vollständig. Dagegen erwies sich die Ozonisierung des Isomyristicins, die zwar in der Literatur erwähnt[12] jedoch nicht näher beschrieben wurde[13], als ausgezeichnetes Mittel zur Darstellung auch größerer Mengen Myristicinaldehyd (IIc). Die Ozonisierungsmethode hat neben ihrer bequemen Aufarbeitung den Vorteil, daß auch unreines Isomyristicin zum Aldehyd verarbeitet werden kann, während eine Berechnung der notwendigen Mengen $KMnO_4$ in Gegenwart anderer oxydabler Stoffe nur schwer möglich ist. — Entgegen einem Patent von *A. Rieche*[14] konnte eine direkte Oxydation von Isomyristicin zur Säure durch Ozonisierung bei erhöhter Temperatur (90°) nicht nachgewiesen werden.

Die Darstellung der Myristicinsäure (IId) aus dem Aldehyd IIc ließ sich weder mit Perhydrol[15] in alkal. Medium noch mit Perhydrol/Butanol unter der Katalyse von V_2O_5[16], sondern nur mit $KMnO_4$ in Aceton/Wasser in guter Ausbeute verwirklichen. Die bei der Ozonisierung als Neben-

[8] *A. H. Salway*, J. Chem. Soc. [London] **95**, 1208 (1909).

[9] *G. Mammola*, *V. Paolini* und *L. Balbiano*, Gazz. chim. ital. **36** I, 286 (1906).

[10] *J. Ginsberg*, Ber. dtsch. chem. Ges. **23**, 323 (1890). *F. W. Semmler*, ebenda **24**, 3822 (1891).

[11] *R. Fabinyi* und *T. Szeki*, ebenda **50**, 1335 (1917).

[12] Schimmel & Co. Bericht, Leipzig 1927, S. 25; Chem. Zbl. **1927** II, 1518. *E. Späth*, Mh. Chem. **44**, 103 (1923).

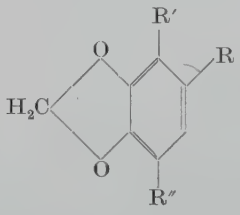
[13] *E. Briner*, *R. Patry* und *E. de Luserna*, Helv. Chim. Acta **7**, 62 (1924). *G. Hahn* und *O. Schales*, Ber. dtsch. chem. Ges. **67**, 1486 (1934). *O. Bayer* in Methoden der Organ. Chem. (*Houben-Weyl*), 4. Aufl., 1954, Bd. 7/1, S. 345. *P. S. Bailey*, Chem. Reviews **58**, 925 (1958). *A. Rieche*, Angew. Chem. **70** 251 (1958).

[14] *A. Rieche*, *R. Meister* und *H. Sauthoff*, Ann. Chem. **553**, 210 (1942); D. R. P. 565 158.

[15] *F. Dallacker*, Mh. Chem. **90**, 846 (1959).

[16] *K. E. Hamlin* und *A. W. Weston*, J. Amer. Chem. Soc. **71**, 2210 (1949). *N. A. Milas*, ebenda **59**, 2342 (1937).

produkte anfallenden Aldehyde, Piperonal (IIIc) und Apiolaldehyd (Ic), konnten mit Perhydrol in die entsprechenden Säuren IIId und Id übergeführt werden[17]. Auch die Veresterung dieser drei Säuren verlief glatt, so erhielten wir den Myristicinsäuremethylester, indem wir eine Dioxanlösung der Säure zu einer Lösung von Diazomethan in Cyclohexan tropfen ließen. Durch Umsetzung des Myristicinsäuremethylesters (IIe) mit 100proz. Hydrazinhydrat wurde das Hydrazid (IIf) und durch Behandlung mit *Raney*-Ni[15] das Säureamid (IIg) hergestellt, das in seinen Eigenschaften mit dem von *A. H. Salway*[18] aus dem Säurechlorid und Ammoniak gewonnenen identisch war. Das folgende Schema zeigt die Formeln der dargestellten Verbindungen:

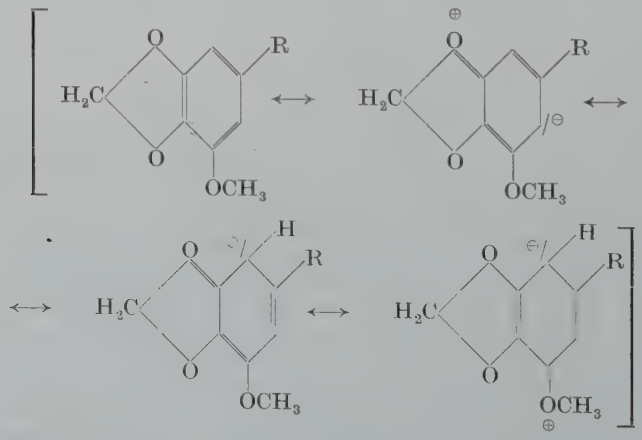


I: $R' = R'' = CH_3O$
II: $R' = H$, $R'' = CH_3O$
III: $R' = R'' = H$

Ib: $R = CH_3—CH=CH$
c: $R = CHO$
c′: $R = CH=N \cdot NH \cdot CO \cdot C_5H_4N$
d: $R = CO_2H$
e: $R = CO_2CH_3$
f: $R = CO \cdot NH \cdot NH_2$
g: $R = CO \cdot NH_2$

B. Elektrophile Substitutionen des Myristicinsäuremethylesters

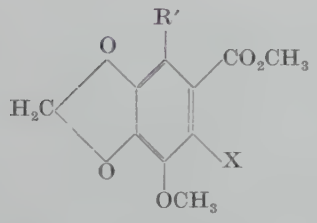
Die Substitutionen des Myristicinsäuremethylesters werden bestimmt durch das Vorliegen eines Resonanzhybrides, dessen wichtigste Grenzformen hier angeführt seien:



[17] *A. Dobrowsky*, Mh. Chem. **86**, 325 (1955).
[18] *A. H. Salway*, J. Chem. Soc. [London] **95**, 1155 (1909).

Während sich unter der Einwirkung eines Überschusses Brom in Eisessig ohne Abspaltung von Substituenten der 2,6-Dibromester[7, 10, 20, 21] IIh bildete, führte die Behandlung des Myristicinsäuremethylesters mit 1 Mol Brom in 55% Ausbeute zum 2-Bromester IIi. Erst durch Reinigung der Bromierungsmutterlaugen über Aluminiumoxyd konnte auch der 6-Bromester IIj in 10% Ausbeute neben Spuren des Dibromierungsproduktes (IIh) erhalten werden. Es erfolgte also vorzugsweise Substitution durch Brom in 2-Stellung.

Die Nitrierung des Myristicinsäuremethylesters wurde nach einem schon von *A. H. Salway*[22] beschriebenem Verfahren mit HNO_3 (d = 1,42)



IIh: R′ = X = Br
i: R′ = Br, X = H
j: R′ = H, X = Br
k: R′ = X = NO_2
l: R′ = NO_2, X = H
m: R′ = H, X = NO_2
n: R′ = Br, X = NO_2
o: R′ = NO_2, X = Br
p: R′ = NH_2, X = H
q: R′ = H, X = NH_2
r: R′ = X = NH_2

durchgeführt, wobei als Hauptprodukt 6-Nitromyristicinsäuremethylester (IIm) entstand. Aus den salpetersauren Lösungen ließ sich noch eine Substanz isolieren, die sich als 2-Nitroester IIl erwies. Ihre Ausbeute von etwa 1% scheint mit sinkender Nitrierungstemperatur (unter 0°) zu steigen. Nitrierte man jedoch den Ester IIe in Eisessig unter Verwendung einer Salpetersäure der Dichte 1,50, so wurden zwei Nitrogruppen eingeführt und wir erhielten den 2,6-Dinitroester IIk neben ca. 15% Oxalsäure. Auch der 2- und der 6-Bromester ließen sich mit HNO_3/Eisessig in guten Ausbeuten zu IIn und IIo nitrieren.

Während die Reduktion der Nitroverbindungen IIl und IIm mit Wasserstoff und *Raney*-Ni[19] zu den entsprechenden Aminoestern IIp und IIq führten, ließ sich der licht- und luftempfindliche 2,6-Diaminoester IIr nur durch Anwendung von Al-Amalgam in Äthanol in 50% Ausbeute

---

[19] *F. Dallacker*, Ann. Chem. **633**, 14 (1960).

[20] *F. W. Semmler*, Ber. dtsch. chem. Ges. **23**, 1803 (1890).

[21] *J. Ginsberg*, ebenda **21**, 2514 (1888).

[22] *A. H. Salway*, J. Chem. Soc. [London] **99**, 266 (1911). *F. A. L. Anet, P. T. Gilham, P. Gow, G. K. Hughes* und *E. Ritchie*, Austral. J. sci. Res. Ser. **A 5**, 412 (1952); Chem. Zbl. **1953**, 2128. *J. Blair* und *G. T. Newbold*, J. Chem. Soc. [London] **1954**, 1836.

aus dem Dinitroester IIk gewinnen. Die äther. Lösung des 2,6-Diaminomyristicinsäuremethylesters verursacht im UV-Licht eine starke Fluoreszenz.

Experimenteller Teil

Bestimmung von Myristicin und Apiol im Petersiliensamenöl

In einem 100 ccm-Kölbchen erhitzt man 500 mg Petersiliensamenöl mit 10 g festem KOH und 50 ccm Äthanol 15 Stdn. auf dem Wasserbad unter Rückfluß, spült den Kolbeninhalt mit Wasser in einen Scheidetrichter und schüttelt die wäßrige Lösung (120 ccm) dreimal mit je 40 ccm Äther aus (bei hohem Fettgehalt des Öls verwende man Petroläther). Hierauf wäscht man die vereinigten äther. Extrakte mit einer gesättigten NaCl-Lösung neutral, filtriert durch geglühtes Natriumsulfat unter Nachspülen mit trockenem Äther in einen 250 ccm-Kolben. Den Ätherrückstand trocknet man 1 Stde. bei 80° im Trockenschrank. Das getrocknete Unverseifbare (Unv.) spült man quantitativ mit 30 ccm Eisessig in eine Ozonisierungswaschflasche, versetzt mit 5 ccm Wasser und ozonisiert bei Raumtemp. Die Reaktion ist beendet, wenn Ozon im Gasstrom hinter der Reaktionslösung deutlich nachgewiesen werden kann (KJ-Papier). Aus der Eisessiglösung fällt man mit 200 g Eis den Aldehyd, saugt ihn auf einer 1 G 3-Glasfritte ab, wäscht mit etwas Wasser nach und trocknet im Vakuumexsiccator über P_2O_5. Im Filtrat befindet sich evtl. vorhandenes Piperonal. Berechnung als g Rohaldehyd/100 g Öl.

Zur Reinigung des Rohaldehydes löst man ihn in Bisulfitlösung, extrahiert diese mit Äther, trennt die Ätherschicht ab, vertreibt den Restäther aus der Bisulfitlauge durch Erhitzen, filtriert ab, verdünnt mit Wasser und fällt durch Ansäuern mit verd. Schwefelsäure den Aldehyd aus. Die Aldehyde scheiden sich in der Reihenfolge: Myristicin-, Apiolaldehyd, Piperonal aus, letzteres als Öl nach längerem Durchleiten von Luft.

Einfluß der Lösungsmittel auf die Ozonisierung: Es wurden jeweils 3,0 g Isomyristicin, Schmp. 40,5°, angewandt.

a) In 40 ccm Eisessig unter Zusatz von 5 ccm Wasser 20 Min. ohne äußere Kühlung ozonisiert.

Rohaldehyd: Ausb. 82% d. Th.; Schmp. 131—132°.

b) Bedingungen wie unter a) beschrieben, jedoch wurde unter äußerer Eiskühlung des Reaktionsgefäßes ozonisiert.

Rohaldehyd: Ausb. 84,5% d. Th.; Schmp. 127—129°.

c) In 40 ccm trockenem Chloroform bei — 12°, das Chloroform auf dem Wasserbad abdestilliert, den Rückstand in 40 ccm Eisessig aufgenommen und wie bei a) beschrieben weiterverarbeitet.

Rohaldehyd: Ausb. 98% d. Th.; Schmp. 117—125°.

Destillation des Petersiliensamenöls

600 g Petersiliensamenöl (Fa. Riedel de Haën, Hamburg) wurden im Ölbad mit einem *Vigreux*-Aufsatz von 18 cm Länge unter vermindertem Druck destilliert, die einzelnen Fraktionen getrennt isomerisiert und quantitativ zum Aldehyd aufgearbeitet.

Fraktion	Siedebereich °C	Druck Torr	Menge g	Unverseifb. %	Aldehyd 10g Unv.	Aldehyd ges. Frkt.	Rohaldehyd Schmp. °C
A	36— 75	11	67,3	—	—	—	
B	75—135	10	152,0	91,3	1,44	19,9	
C	135—145	10	197,5	84,4	3,98	67,0	119—130
D	145—151	10	155,2	84,4	3,47	45,4	
E	151—153	6	15,0	85,0	2,04	2,6	100
Rückstand			13,0	—	—	—	
			600,0			134,9	

Zwecks Abtrennung der reinen Substanzen wurde das Petersiliensamenöl (1 kg) unter den gleichen Bedingungen fraktioniert:

Fraktion	Siedebereich °C	Druck Torr	Hauptbestandteil	Menge g
A	45—100	16—17	Pinen	138,6
B	60—121	8—10	Safrol	112,0
C	105—123	5—6	Myristicin	255,0
D	117—131	4	Myristicin	394,5
			Rückstand	98,5
				998,6

Isoapiol (Ib): Eine Fraktion der Petersiliensamenöl-Destillation mit dem Siedebereich 135—139° bei 8 Torr wird isomerisiert und das vom Lösungsmittel befreite Unverseifbare nochmals fraktioniert. In den letzten Anteilen der Destillation (141—145° bei 3,5 Torr) ist Isoapiol enthalten, das durch zweimaliges Ausfrieren aus Petrolätherlösungen bei — 15° abgeschieden werden kann. Durch Umkristallisieren aus wäßrigem Äthanol erhält man farblose Blättchen vom Schmp. 56,5°. Ausb.: 1% des eingesetzten Petersiliensamenöls.

$C_{12}H_{14}O_4$ (222,2). Ber. C 64,85, H 6,35. Gef. C 64,78, H 6,39.

Apiolaldehyd (Ic): Wird gewonnen bei der Bisulfitreinigung des Myristicinaldehydes, s. dort; Schmp. 102,5°.

$C_{10}H_{10}O_5$ (210,2). Ber. C 57,15, H 4,79. Gef. C 57,14, H 4,68.

Isonicotinsäurehydrazon (Ic'): Äquimolare Mengen von Apiolaldehyd und Isonicotinsäurehydrazid werden getrennt in heißer 50proz. Essigsäure gelöst und diese Lösungen vereinigt. Bereits in der Siedehitze tritt Kristallisation ein. Farblose Kristalle werden in 90% Ausb. durch Umkristallisieren aus Methanol oder Eisessig erhalten; Schmp. 202,5°.

$C_{16}H_{15}N_3O_5$ (329,3). Ber. C 58,17, H 4,60. Gef. C 58,01, H 4,32.

Apiolsäure (Id): 1 g Apiolaldehyd wird nach der Perhydrolmethode[15, 17] zur Säure oxydiert. Nach dem Umkristallisieren aus Äthanol erhält man in 60% Ausb. farblose Kristalle vom Schmp. 175,5°.

$C_{10}H_{10}O_6$ (226,2). Ber. C 53,10, H 4,46. Gef. C 53,15, H 4,48.

Apiolsäuremethylester (Ie): 900 mg Apiolsäure werden in ca. 90 ccm absol. Methanol mit 3 ccm konz. Schwefelsäure 3 Stdn. unter Rückfluß er-

hitzt, das Methanol zur Hälfte abdestilliert und der Rückstand in ca. 200 ccm Wasser gegeben. Beim Stehen über Nacht fallen Kristalle aus, die nach dem Umkristallisieren aus 10proz. wäßrigem Isopropylalkohol als farblose Nadeln einen Schmp. von 78,5° aufweisen; Ausb. 96% d. Th.

$C_{11}H_{12}O_6$ (240,2). Ber. C 55,00, H 5,04. Gef. C 55,04, H 5,19.

Ein Nitrierungsprodukt des Esters Ie mit HNO_3 (d = 1,45) konnte nicht isoliert werden.

Isomyristicin (IIb): Die Fraktion D des Petersiliensamenöls, Siedebereich 117—131° bei 4 Torr, wird isomerisiert, das Unverseifbare in ca. 1 l Petroläther (35—70°) gelöst und 24 Stdn. bei — 15° stehen gelassen. Auf einer vorgekühlten Nutsche saugt man den Kristallbrei schnell ab und kristallisiert ebenso noch 2mal aus Petroläther um. Nochmalige Umkristallisation aus wäßrigem Methanol liefert farblose Blättchen vom Schmp. 42,5°.

$C_{11}H_{12}O_3$ (192,2). Ber. C 68,74, H 6,29. Gef. C 68,75, H 6,44.

Isosafrol (IIIb), *Piperonal* (IIIa), *Piperonylsäure* (IIId) und *Piperonylsäuremethylester* (IIIe): Die Fraktion B (60—121° bei 8—10 Torr) des Petersiliensamenöls wird isomerisiert, ozonisiert und mit Bisulfitlauge gereinigt. Man erhält das Piperonal, Schmp. 34°, das sich nach der Perhydrolmethode[17] unter Turbinieren zur Säure oxydieren läßt. IIId zeigte nach dem Umkristallisieren aus Alkohol und Benzol einen Schmp. von 227,5°. Der Ester IIIe wird durch Behandlung der Säure mit einer äther. Diazomethanlösung erhalten[15], Schmp. 52,5°.

Das Vorkommen von Safrol im Petersiliensamenöl wurde bisher in der Literatur nicht beschrieben.

Isomerisierung des nichtdestillierten Petersiliensamenöls

Unter Rühren wird eine Lösung von 200 g Petersiliensamen und 1,5 l 20proz. äthanol. KOH 20 30 Stdn. am Rückflußkühler erhitzt. Das noch heiße Reaktionsgemisch gießt man in die 4fache Menge Wasser, läßt über Nacht bei Raumtemp. stehen und dekantiert vorsichtig vom nicht filtrierbaren braunen Schlamm ab. Durch Schütteln des braunen Rückstandes mit Äther oder Petroläther entstehen drei Schichten: eine wäßrig-alkalische (a), eine Emulsion-Schleimstoffschicht (b) und eine klare braungefärbte äther. Schicht (c). (a) kann verworfen werden, (b) wird noch mehrmals mit Petroläther oder Äther extrahiert und mit (c) vereinigt. Die vereinigten Extrakte trocknet man über Na_2SO_4 und vertreibt das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck auf dem Wasserbad. Ausb. an Rohisomyristicin je nach Gehalt an leichtflüchtigen Pinen-Begleitstoffen 75—90%.

Myristicinaldehyd (IIc): Das Rohisomyristicin wird in der 4- bis 5fachen Menge Eisessig unter Zusatz einiger Kubikzentimeter H_2O gelöst und in der Waschflasche mit Kugelschliffen nebst Einleitungsrohr, das mit einer Glasfritte versehen ist, ozonisiert (Ozongenerator „Siemens", 10 Zellen). Die zuerst bräunlich gefärbte Lösung hellt sich zunehmend auf. Bei größeren Ansätzen wird die Ozonisierungsdauer (ca. 30 Min. pro 10 g Unv.) durch äußere Kühlung des Reaktionsgefäßes (Eiswasser) erheblich verkürzt. Die ozonisierte Lösung wird auf die 5fache Menge zerkleinertes Eis gegeben, wobei ein hellgelber Brei ausfällt, der, noch möglichst kalt, vorsichtig abgesaugt wird. Zur Reinigung dieses Rohaldehydes (Piperonal, Apiol- und Myristicinaldehyd) wird der Brei unter gelindem Erwärmen in Bisulfitlauge

gelöst, vom Ungelösten abdekantiert, dreimal mit Äther ausgeschüttelt, der Restäther aus der Laugenlösung durch Aufkochen vertrieben, filtriert und mit Wasser verdünnt. Bei Zusatz von verd. Mineralsäure fällt zuerst Myristicinaldehyd, Schmp. 130—132°, aus, später Mischungen mit Apiolaldehyd, Schmp. 85—125°, und nach tagelangem Durchleiten von Luft ein braunes Öl, das hauptsächlich aus Piperonal besteht. Ausb.: 15—23 g Aldehyd pro 100 g Petersiliensamenöl, Schmp. 128—131°. Durch Umkristallisieren aus heißem Wasser erhält man den Aldehyd als farblose Kristalle vom Schmp. 132,5°. Er ist löslich in Aceton, Essigester, $CHCl_3$, Dioxan, Alkohol, schwer löslich in Äther, Benzol, Benzin und Wasser bei Raumtemp.

$C_9H_8O_4$ (180,2). Ber. C 60,00, H 4,48. Gef. C 60,06, H 4,41.

Isonicotinsäurehydrazon (IIc'): 8,0 g Myristicinaldehyd und 9,1 g Isonicotinsäurehydrazid werden jeweils in 30 ccm Eisessig heiß gelöst, zusammengegeben, einige Min. aufgekocht und anschließend in ca. 1 l heißes Wasser geschüttet. Das ausgefallene Produkt wird aus Dioxan umkristallisiert und in der Trockenpistole bei 156° (Hexanol) getrocknet. Es werden gelbe Kristalle vom Schmp. 199,5° in quantitat. Ausb. erhalten.

$C_{15}H_{13}N_3O_4$ (299,3). Ber. C 60,20, H 4,38, N 14,04.
Gef. C 60,35, H 4,49, N 14,12.

Das lufttrockene Hydrazon enthält ½ Mol Dioxan, das es ab 135° abgibt.

$C_{15}H_{13}N_3O_4 \cdot {}^1/_2 C_4H_8O_2$ (343,3). Ber. C 59,46, H 4,99. Gef. C 59,25, H 4,88.

Trennung der bei der Ozonisierung anfallenden Aldehyde oder ihrer Derivate

Durch Ozonisierung des isomerisierten Petersiliensamenöls erhält man ein Rohaldehydgemisch, in dem Piperonal:Apiolaldehyd:Myristicinaldehyd ungefähr wie 5:1:20 enthalten sind. Die Abtrennung des Piperonals bildet dabei keine Schwierigkeiten, da es bei der Bisulfitreinigung zuletzt als Öl ausfällt. Sowohl durch Umkristallisieren aus Alkohol wie auch durch Wasserdampfdestillation kann Piperonal von Apiol-/Myristicinaldehyd getrennt werden, da die Wasserdampfflüchtigkeit des Myristicinaldehydes ca. 0,5 g/l Destillat, die des Piperonals ca. 8 g/l Destillat beträgt. Eine Reinigung des Myristicinaldehydes von geringen Mengen Apiolaldehyd kann durch Umkristallisieren erfolgen, da Apiolaldehyd entweder leichter löslich ist oder später ausfällt (Bisulfitreinigung). — Wirksam ist auch die Wasserdampfdestillation, bei der Myristicinaldehyd sich flüchtiger als Apiolaldehyd erwies. Apiolaldehyd destilliert ca. 10—20° höher bei 5 Torr als Myristicinaldehyd, analog verhält sich der Apiolsäuremethylester. — Reine Apiolderivate gewinnt man am besten aus isoliertem Isoapiol.

Myristicinsäure (IId): In einem 4 l-Dreihalskolben werden 130 g Myristicinaldehyd in 1000 ccm Aceton unter Rühren auf dem Wasserbad gelöst. Hierauf tropft man eine siedendheiße Lösung von 152 g $KMnO_4$ in rund 2200 ccm H_2O so zu, daß das Gemisch gelinde siedet. Nach der letzten Zugabe wird der größte Teil des Acetons abdestilliert und das noch heiße Gemisch abgesaugt. Den MnO_2-Rückstand wäscht man mit 2 l heißer 5proz. KOH und läßt die vereinigten Filtrate einige Stdn. bei Raumtemp. stehen. Es scheiden sich dabei 5—7% nicht umgesetzter Aldehyd ab, der abfiltriert wird. Nach Ansäuern mit verd. Schwefelsäure erhält man durch Umkristalli-

sieren aus Methanol schwach gelb gefärbte Kristalle vom Schmp. 211,0° in einer Ausb. von 87% d. Th.

$C_9H_8O_5$ (196,2). Ber. C 55,11, H 4,11. Gef. C 55,11, H 4,05.

Myristicinsäuremethylester (IIe): In eine Lösung von 36 g Säure IId und 360 ccm absol. Methanol leitet man unter Rühren ca. 5 Stdn. lang HCl ein, erhitzt anschließend 30 Min. unter Rückfluß und destilliert ca. 200 g des Methanols ab. Hierauf gießt man den Kolbeninhalt in ca. 2 l Wasser und kristallisiert den erstarrenden Ester aus Essigester/Isopropylalkohol um. Farblose Kristalle vom Schmp. 91° werden in fast quant. Ausb. erhalten. Sdp. des Esters (° C/Torr): 127/1,5, 138/2, 153/3, 173/7, 183/11,5, 186,5/13.

$C_{10}H_{10}O_5$ (210,2). Ber. C 57,14, H 4,80. Gef. C 57,27, H 4,72.

Hydrazid (IIf): 5 g Ester IIe erhitzt man mit einem Gemisch von 75 ccm Isopropylalkohol und 7,5 ccm 10proz. Hydrazinhydrat auf dem Wasserbad. Beim Abdestillieren des Lösungsmittels tritt Kristallisation ein. Durch Umkristallisieren aus Acetonitril erhält man das Hydrazid in 98% Ausb. in Form farbloser Kristalle vom Schmp. 204°.

$C_9H_{10}N_2O_4$ (210,2). Ber. C 51,42, H 4,80, N 13,33.
Gef. C 51,54, H 4,98, N 13,31.

Amid (IIg): 9 g Hydrazid IIf werden in 2 l Isopropylalkohol heiß gelöst, mit einigen Spatelspitzen *Raney*-Ni versetzt und ca. 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Es wird noch heiß vom Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel auf dem Wasserbad abdestilliert. In 75% Ausb. wird das Amid, Schmp. 183,5°, als farblose Kristallmasse durch Umkristallisieren aus Methanol erhalten.

$C_9H_9NO_4$ (195,2). Ber. C 55,39, H 4,65, N 7,18.
Gef. C 55,49, H 4,75, N 7,44.

2,6-Dibrom-myristicinsäuremethylester (IIh): Eine Lösung von 1,92 g Ester IIe in 10 ccm Eisessig wird mit 20 ccm einer Brom-Eisessigmischung, die 5,84 g Brom enthält, versetzt und bei Raumtemp. stehen gelassen. Nach 24 Stdn. verdünnt man die Reaktionslösung mit ca. 700 ccm Wasser, entfärbt mit etwas verd. schwefliger Säure und filtriert den Niederschlag ab. Umkristallisieren aus Methanol ergibt in 75% Ausb. farblose Kristalle vom Schmp. 128,5°.

$C_{10}H_8Br_2O_5$ (368,0). Ber. C 32,64, H 2,19, Br 43,43.
Gef. C 32,49, H 2,28, Br 43,32.

2-Brom-myristicinsäuremethylester (IIi): 20 g Ester IIe werden in 60 ccm Eisessig gelöst und unter Kühlen tropfenweise mit einer Lösung von 15,3 g Brom in 40 ccm Eisessig versetzt. Nach 2 Stdn. gießt man den Kolbeninhalt in ca. 1 l Wasser, entfärbt mit SO_2 und filtriert ab. Den Filterrückstand kristallisiert man aus Isopropylalkohol um. Schmp. 106,5°; Ausb. 55% d. Th.

$C_{10}H_9BrO_5$ (289,1). Ber. C 41,55, H 3,14, Br 27,64.
Gef. C 41,25, H 3,18, Br 27,72.

6-Brom-myristicinsäuremethylester (IIj): Die isopropylalkohol. Mutterlauge enthält noch ca. 20% nicht umgesetzten Myristicinsäuremethylester, etwa 10% 2-Brom- und die gleiche Menge 6-Bromester IIj neben sehr wenig

2,6-Dibromester IIh. Mehrmaliges Umkristallisieren aus Diisopropyläther reichert den Ester IIj zusammen mit dem Dibromester IIh an, die beide, in Benzol gelöst, durch Chromatographie über Aluminiumoxyd (Woelm, neutral) getrennt werden können. Umkristallisieren aus Diisopropyläther liefert den Ester IIj als farblose Substanz vom Schmp. 83,5°.

$C_{10}H_9BrO_5$ (289,1). Ber. C 41,44, H 3,14, Br 27,64.
Gef. C 41,29, H 3,37, Br 27,87.

2,6-Dinitro-myristicinsäuremethylester (IIk): a) 75 g Ester IIe werden in 250 ccm Eisessig gelöst und tropfenweise unter kräftigem Rühren mit 375 ccm HNO_3 (d = 1,50) nitriert, wobei man die beträchtliche Reaktionswärme mittels einer Kältemischung abfängt und möglichst bei einer Temperatur von 0—5° arbeitet. Nach 1 Stde. gießt man auf Eis, saugt ab und wäscht mit Wasser neutral. Ausb. 70% d. Th.

b) 5 g 6-Nitro-myristicinsäuremethylester (IIm) löst man in 20 ccm Eisessig und läßt wie oben beschrieben 40 ccm HNO_3 (d = 1,50) zutropfen. Ausb. 85% d. Th.; gelbe lichtempfindliche Nädelchen vom Schmp. 156° (IIk).

$C_{10}H_8N_2O_9$ (300,2). Ber. C 40,00, H 2,69, N 9,33.
Gef. C 39,77, H 2,83, N 9,56.

6-Nitro-myristicinsäuremethylester (IIm): 50 g Ester IIe werden sorgfältig pulverisiert und portionsweise unter Rühren in 500 ccm HNO_3 (d = 1,42), die durch ein Kältebad auf 0° gehalten wird, eingetragen. Man rührt noch 1 Stde. in der Kälte und schüttet den Brei auf 2 kg Eis, filtriert ab, wäscht mit Wasser neutral und trocknet im Vakuumexsiccator. Durch Umkristallisieren aus Essigester erhält man gelbe lichtempfindliche Nadeln vom Schmp. 128,5° in einer Ausb. von 79% d. Th.

$C_{10}H_9NO_7$ (255,2). Ber. C 47,06, H 3,56, N 5,49.
Gef. C 46,83, H 3,41, N 5,49.

2-Nitro-myristicinsäuremethylester (IIl): Aus der Salpetersäuremutterlauge von IIm kristallisiert nach längerem Stehen in 1% Ausb. eine Substanz aus, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Isopropylalkohol als gelbes lichtempfindliches Produkt in Form von Nadeln vom Schmp. 99,5° isoliert werden kann und die durch Behandeln mit HNO_3 (d = 1,50)/Eisessig den *2,6-Dinitroester* IIk ergibt.

$C_{10}H_9NO_7$ (255,2). Ber. C 47,06, H 3,56, N 5,49.
Gef. C 47,02, H 3,71, N 5,45.

2-Brom-6-nitro-myristicinsäuremethylester (IIn): 12 g 2-Bromester IIi werden in 50 ccm Eisessig gelöst und tropfenweise unter kräftigem Rühren mit 60 ccm HNO_3 (d = 1,45) versetzt, wobei die Temp. der Reaktionsmischung 5° nicht übersteigen soll. Man gießt auf Eis, filtriert ab und kristallisiert aus Benzol um. Gelbgrüne Nadeln vom Schmp. 184—185° werden in 70% Ausb. erhalten.

$C_{10}H_8BrNO_7$ (334,1). Ber. C 35,95, H 2,42, N 4,19.
Gef. C 35,83, H 2,57, N 4,28.

6-Brom-2-nitro-myristicinsäuremethylester (IIo): 15,1 g 6-Bromester IIj werden wie beschrieben mit 151 ccm HNO_3 (d = 1,43) nitriert. Ausb. 12,6 g eines Gemisches, das im Intervall von 110—150° schmilzt. Aus dem Gemisch

kann durch fraktionierte Kristallisation aus Essigester/Isopropylalkohol IIo in Form zitronengelber Kristalle vom Schmp. 143—144° erhalten werden.

$C_{10}H_8BrNO_7$ (334,1). Ber. C 35,95, H 2,42, Br 23,92.
Gef. C 35,90, H 2,19, Br 24,27.

2-Amino-myristicinsäuremethylester (IIp): a) 1 g IIo wird mit der 3fachen Menge *Arnd*scher Legierung gut pulverisiert, mit einer Lösung von 2 g NH_4Cl in 80 ccm H_2O 3 Stdn. unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Man saugt die noch siedend heiße Lösung ab und erhält im erkalteten Filtrat 2-Aminoester in geringerer Ausbeute.

b) 2,3 g Ester III werden in 150 ccm Essigester gelöst und mit Wasserstoff unter Verwendung von *Raney*-Ni als Katalysator bei 50° analog IIq reduziert. Nach ca. 10 Stdn. wird abgesaugt und die Lösung eingedampft. Umkristallisieren aus Cyclohexan liefert lange gelbliche Nadeln vom Schmp. 97,5° in 70% Ausb.

$C_{10}H_{11}NO_5$ (225,2). Ber. C 53,33, H 4,93, N 6,23.
Gef. C 53,31, H 4,94, N 6,10.

6-Amino-myristicinsäuremethylester (IIq): 50 g Ester IIm werden im 250 ccm-Fünfhalskolben (Rührwerk, Wasserstoffeinleitungsrohr, Thermometer, Luftkühler gefüllt mit Raschigringen) in 200 ccm Dimethylformamid gelöst, mit mehreren Spatelspitzen *Raney*-Ni versetzt und unter Einleiten von H_2 auf 70—80° erwärmt. Nach ca. 15 Stdn. wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Man löst das Hydrochlorid in Wasser und versetzt mit konz. Sodalösung. Der Aminoester IIq kann durch Umkristallisieren aus Cyclohexan als schwach gelb gefärbte Blättchen vom Schmp. 91° erhalten werden. Ausb. 80—90% d. Th.

$C_{10}H_{11}NO_5$ (225,2). Ber. C 53,33, H 4,93, N 6,23.
Gef. C 53,12, H 4,83, N 6,09.

2,6-Diamino-myristicinsäuremethylester (IIr): 10 g 2,6-Dinitroester IIk werden in 350 ccm Isopropylalkohol gelöst und unter Kühlung portionsweise mit ca. 7 g frisch bereiteten Al-Amalgam versetzt. Nach einigen Min. wird schnell abgesaugt, der Rückstand mit Isopropylalkohol ausgekocht und erneut filtriert. Die vereinigten Filtrate werden eingeengt — beim Einengen ausfallende Kristalle bestehen aus nicht umgesetztem 2,6-Dinitroester — und aus der 200fachen Menge Cyclohexan umkristallisiert. Gelbe Kristalle, die sich an der Luft bald grünbraun färben, werden in einer Ausb. von 55% d. Th. erhalten; Schmp. 98—100°.

$C_{10}H_{12}N_2O_5$ (240,2). Ber. C 50,00, H 5,04. Gef. C 49,55, H 5,00.

IR-Spektren

Die Infrarotaufnahmen wurden mit dem Leitz-Gerät (NaCl-Prisma) angefertigt. Das Molekül der Myristicinderivate ist sowohl durch eine Methylendioxy- als auch durch eine CH_3O-Gruppierung gekennzeichnet. Dies bedingt naturgemäß ein starkes Auftreten von C—O—C-Schwingungen in sämtlichen hier vorliegenden Spektren. Die mittelstarken bis starken Absorptionen von 7,50—7,69 μ, 7,70—7,90 μ, 7,99—8,19 μ, 8,36—8,50 μ, 8,72—8,90 μ, 9,02 bis 9,20 μ, 9,50—9,90 μ, 10,30—10,48 μ, 10,62—10,80 μ sind also auf ätherartige Bindungen zurückzuführen. Außer diesen Banden taucht im Bereich von 12,48—13,02 μ eine starke Bande auf, die in einigen Spektren zum Dublett

aufspaltet. Inwieweit zwischen dieser Absorption und den Ätherbindungen eine Beziehung besteht, ist noch nicht geklärt, eindeutig ist jedenfalls, daß durch die Spaltung der Methylendioxygruppe sich diese Bande nach 13,95 bis 14,21 μ verschiebt.

Isoapiol (Ib), *Isomyristicin* (IIb) und *Isosafrol* (IIIb): Beim Vergleich der Spektren dieser drei Verbindungen, die sich nur durch die Anzahl der Methoxylgruppen unterscheiden, fällt auf, daß mit zunehmender Substitution des Benzolkerns die C—H-Valenzschwingungen im Bereich von 3,30—3,52 μ an Intensität verlieren. Auch die C=C-Valensschwgg. im Bereich um 6,20 μ verändern sich charakteristisch. Das Isosafrol besitzt eine schwache Bande bei 6,22 μ; eine starke Absorption bei 6,14 μ mit einer Schulter bei 6,22 μ zeigt das Isomyristicin und schließlich ist im Spektrum des Isoapiols eine Aufspaltung zu zwei mittelstarken Banden bei 6,14 und 6,22 μ zu erkennen. Die $C=C_{Ring}$-Schwgg. des aromatischen Kerns liegen ebenfalls im Bereich um 6,20 und bei 6,65—6,70 μ. Isosafrol, das nur eine Methylgruppe in der Seitenkette trägt, zeigt wie die beiden anderen Verbindungen eine schwache Bande bei 3,52 μ, also im Bereich der C—H-Valenzschwgg., dagegen ändert sich die Bandenlage im Absorptionsgebiet der Deformationsschwgg. teilweise stark, so vereinigen sich die CH_2- und die CH_3-Schwgg. des Isosafrols zu einer starken Bande bei 6,90 μ (CH_2-Deform. = 6,82 μ; C—CH_3-Deform. = 6,89 μ), ferner tritt als mittelstarke Bande die C $-CH_3$-symm. Deform. bei 7,36 μ in Erscheinung. Isomyristicin weist eine breite Absorption von 6,92 – 6,99 μ und eine im Vergleich zum Isosafrol stärkere Bande bei 7,36 μ auf. Das Isoapiol, das drei Methylgruppen in seinem Molekül besitzt, zeigt, wie erwartet, je eine starke Bande bei 6,86 μ, 6,99 μ und 7,41 μ. Als das für C=C-Schwgg. wichtigste Absorptionsgebiet wird der Bereich der =CH-Waggingschwgg. (10,00—10,50 μ) angesehen. Die drei untersuchten Verbindungen verursachen bei 10,35 μ (Isosafrol), bei 10,29 μ und 10,44 μ (Isomyristicin) bzw. bei 10,40 μ (Isoapiol) mittelstarke Absorptionsbanden (–CH=CH— trans). Schließlich war noch zu erwarten, daß sich die wachsende Anzahl der Substituenten des aromatischen Ringes durch eine Abnahme der Intensität der Banden im Gebiet der CH-Waggingschwgg. bemerkbar machen würde. Dies ist auch der Fall. Isosafrol weist drei mittelstarke Banden bei 11,58 μ, 12,18 μ und 12,78 μ auf, Isomyristicin verursacht zwar auch noch drei Banden, aber von geringerer Intensität bei 11,92 μ, 12,26 μ und 12,82 μ, während im Spektrum des Isoapiols nur noch schwache Absorptionen bei 11,08 μ, 12,00 μ und 12,59 μ beobachtet werden können.

Myristicinsäuremethylester (IIc) und *Myristicinsäurehydrazid* (IIf): Die aromatische Carbomethoxygruppe verursacht eine starke Absorption bei 5,88 und eine Bande bei 8,12 μ, die teils von der Ätherschwgg. bei 8,05 μ überlappt wird. Durch die Hydrazidbildung entfallen diese Banden und es treten neue Absorptionen bei 3,06 μ (NH-Valenzschwgg. der sek. Amide), 6,24 μ (CO-Absorption der Amidbande) und bei 6,52 μ (sog. Amid-II-Bande) in Erscheinung.

2-Nitro- (IIl), *6-Nitro-* (IIm) und *2,6-Dinitro-myristicinsäuremethylester* (IIk): Die Nitrogruppe verursacht beim 2-Nitroderivat zwei starke Banden, bei 6,52 und bei 7,38 μ, beim 6-Nitroester Banden gleicher Intensität bei 6,46 und 7,28 μ. Bei genauer Betrachtung der Bandenlage dieser beiden Isomeren ergibt sich, daß die Schwingungen bei 6,50 μ analytisch zur Unterscheidung der 2- und 6-Isomeren besonders wertvoll sind. In sämtlichen

Spektren von Nitromyristicinverbindungen liegt die Absorptionsbande des 2-Nitroesters III oberhalb 6,50 μ (6,52 μ), während die 6-Nitroderivate im Bereich von 6,42 – 6,50 μ (6,46 μ) in Erscheinung treten. Bei weiterer Substitution, z. B. durch Brom, verändert sich die Bandenlage des 2-Nitroesters nicht. Aus diesem Grunde ist es nicht überraschend, daß der 2,6-Dinitromyristicinsäureester ein Dublett mit Absorptionsspitzen bei 6,46 und 6,51 μ aufweist. Der stark negative Charakter der Nitrogruppe macht sich noch in anderer Weise bemerkbar. Die Carbonylschwgg. des nichtsubst. Myristicinsäureesters lag bei 5,88 und die dazu gehörige C—O-Bande bei 8,12 μ. Die CO-Schwg. liegt bei den Mononitroestern bei 5,80 μ und beim Dinitroester bei 5,74 μ, die entsprechende C—O-Bande bei 8,00 μ (2-Nitroester), 8,17 μ (6-Nitroester) und 8,15 μ (2,6-Dinitroester).

2-Brom-6-nitro- (IIn) und *6-Brom-2-nitro-myristicinsäuremethylester* (IIo): Da die Absorption der C—Br-Gruppierungen im IR-Bereich nicht erfaßt werden können, gleichen diese beiden Spektren den Aufnahmen des 2- und des 6-Nitroesters mit dem Unterschied, daß die Carbonylschwgg. des 2-Brom-6-nitroesters bei 5,75 μ und die des 6-Brom-2-nitroesters bei 5,78 μ liegen.

2-Amino- (IIp), *6-Amino-* (IIq) und *2,6-Diamino-myristicinsäuremethylester* (IIr): Der 2- und der 6-Aminoester zeigen je zwei Banden mittlerer Intensität bei 2,92 μ und bei 3,01 μ bzw. bei 2,91 μ und 3,00 μ (NH-Valenzschwgg. der primären Amine), die Deformationsschwgg. der primären Aminogruppen sind bei 6,32 μ bzw. 6,35 μ zu finden. Die Absorption der Estergruppierung liegt an der für Anthranilsäureester charakteristischen Stelle, nämlich bei 5,91 und 8,05 μ (2-Aminoester) bzw. bei 5,96 und 8,15 μ (6-Aminoester). Der 2,6-Diaminoester ist gekennzeichnet durch zwei Banden mittlerer Intensität bei 2,91 und 3,01 μ (NH-Valenzschwg. der prim. Amine), Carbonylschwg. des Methylesters bei 6,00 μ und 8,11 μ, NH-Deformationsschwg. der primären Amine bei 6,09 μ und durch eine C—CH_3-Bande bei 7,19 μ.

Derivate des Methylendioxybenzols, 7. Mitt.:

Über die Einwirkung nucleophiler Reagenzien auf Myristicinabkömmlinge

Von

F. Dallacker, F. Gohlke und Maria Lipp

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Aachen

(Eingegangen am 12. September 1960)

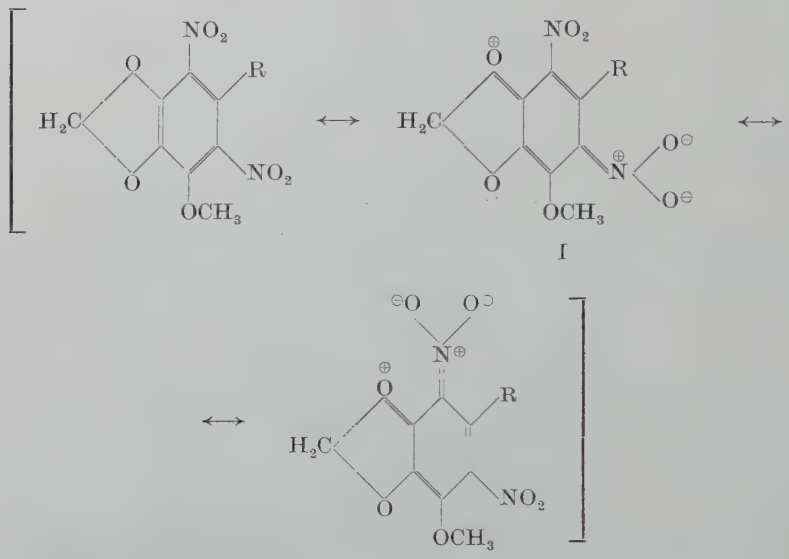
In dieser Arbeit wird über die alkalische Verseifung des 2,6-Dinitro-myristicinsäuremethylesters berichtet, die zur Spaltung der Methylendioxygruppierung unter Bildung von neuen Phenoläthern führt. Weiterhin werden Amino-myristicinsäuremethylester mit Alkyl-, Aryl- und heterocyclischen Säurechloriden acyliert und die entstehenden Acylaminoderivate durch Behandlung mit Hydrazinhydrat in die entsprechenden Aminochinazolone übergeführt. Additions-, Substitutions- und Abspaltungsreaktionen der N-ständigen Aminogruppe des 2-Methyl-3-amino-6,7-methylendioxy-8-methoxy-chinazolons-(4) waren schließlich Gegenstand unserer Untersuchungen.

A. Reaktionen des 2,6-Dinitro-myristicinsäuremethylesters

Durch Einwirkung von HNO_3 ($d = 1{,}50$)/Eisessig auf den Myristicinsäure- bzw. 6-Nitro-myristicinsäuremethylester entstand der 2,6-Dinitroester[1], der sich durch Erhitzen mit Salzsäure in Eisessig nur schlecht verseifen ließ. Dagegen erfolgte durch Behandlung des als Resonanzhybrid dargestellten Dinitroesters I mit Natronlauge nicht nur die Verseifung der Carbomethoxygruppierung, sondern noch eine zusätzliche Ätherspaltung. Nach Ansäuern wurde die bisher noch nicht beschriebene 3,4-Dihydroxy-2,6-dinitro-5-methoxy-benzoesäure (II) erhalten. Dieses durch die IR-Aufnahme und Analysenwerte bestätigte Ergebnis ver-

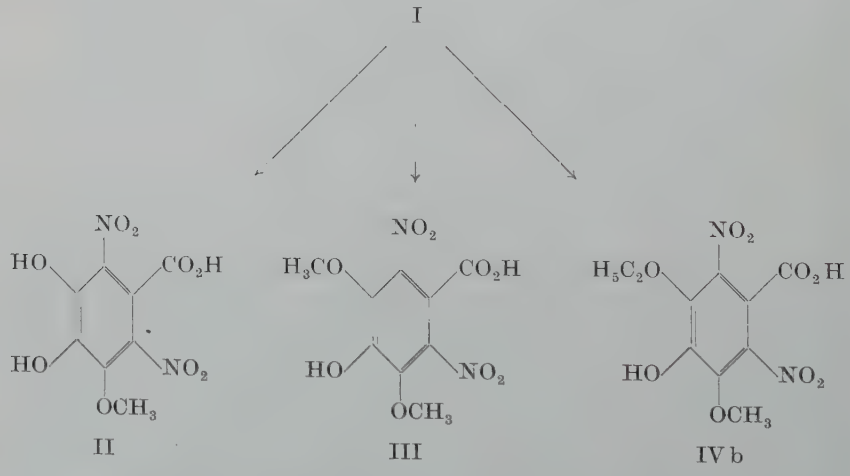
[1] *F. Dallacker, F. Gohlke* und *M. Lipp*, Mh. Chem. **90**, 1089 (1960).

anlaßte uns, die Hydrolyse auch mit methanol. KOH durchzuführen in der Annahme, daß sich der Methyläther bilden müsse. Unsere Vermutung



I

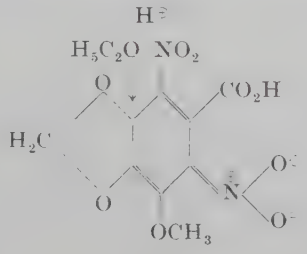
bestätigte sich, es konnte auf diese Weise die 3,5-Dimethoxy-2,6-dinitro-4-hydroxy-benzoesäure (III) isoliert werden.



II III IV b

Bei Anwendung einer äthanol. KOH wurde nach dem Ansäuern eine Verbindung isoliert, die aus Benzol umkristallisiert und bei 80° getrocknet zunächst einen Schmp. von 121—122° und einen weiteren von 154—155°

aufwies. Trocknet man dagegen die erhaltene Rohsäure bei 130° und kristallisiert sie anschließend aus Benzol oder Eisessig/Cyclohexan um, so wurde nur noch ein Schmp. bei 154—155° gefunden. Untersuchte man nun die IR-Spektren dieser Säure vor und nach dem Trocknen bei 130°, so war unschwer zu erkennen, daß das Spektrum der Verbindung Schmp. 121—122° (IVa) keine OH-Valenzbande besitzt, während diese in der Aufnahme der Substanz Schmp. 154—155° (IVb) eindeutig in Erscheinung tritt. Aus dieser Tatsache glauben wir ableiten zu dürfen, daß IVb die erwartete 3-Äthoxy-5-methoxy-2,6-dinitro-4-hydroxybenzoesäure und IVa die in diesem Fall isolierbare Zwischenverbindung ist. Als Konstitution dieser Zwischenstufe zogen wir eine Struktur mit tetraedrischem Zentrum in Erwägung:



IVa

Vorgenannte Befunde zeigen, daß nicht nur Alkyl-aryl-monoäther[2], sondern auch Methylendioxy-aryläther bei Vorhandensein aktivierender Gruppen, wie in diesem Beispiele von Nitrogruppen, durch nucleophile Reagenzien leicht gespalten werden können. Dabei werden die in o- und p-Stellung zu den Nitrogruppen stehenden Alkoxysubstituenten bei Verwendung von wäßrigem Alkali in die Phenole und bei Benutzung von alkohol. Laugen in die Alkoxyverbindungen übergeführt.

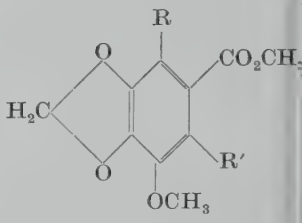
B. Acylamino-myristicinsäurederivate

Durch Umsetzungen des 2-Amino-, des 6-Amino- und des 2,6-Diamino-myristicinsäuremethylesters[1] mit Ameisensäure, Acetanhydrid und Acylhalogeniden in Gegenwart halogenwasserstoffbindender Mittel wurden folgende Acylaminoverbindungen dargestellt:

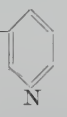
---

[2] *Y. Ogata* und *M. Okano*, J. Amer. Chem. Soc. **71**, 3211, 3212 (1949). *K. Folkers* und Mitarb., ebenda **81**, 4983 (1959). *J. Sauer* und *R. Huisgen*, Angew. Chem. **72**, 294 (1960). *C. L. Jackson* und *M. H. Ittner*, Amer. Chem. J. **19**, 199 (1897); ebenda **20**, 444 (1898). *J. Meisenheimer*, Ann. Chem. **323**, 205 (1902). *R. Foster* und *D. L. Hammick*, J. Chem. Soc. [London] **1954**, 2153. *R. Foster*, Nature [London] **176**, 746 (1955). *J. B. Ainscough* und *E. F. Caldin*, J. Chem. Soc. [London] **1956**, 2528.

Va: R = H, R′ = NH · CHO
b: R = H, R′ = NH · CO · CH_3
c: R = H, R′ = NH · CO · $(CH_2)_4$ · CH_3
d: R = H, R′ = NH · CO · CH—CH—CH=C—CH_3 (C: H_3C, CH_3; CH_3)
e: R = H, R′ = NH · CO · $(CH_2)_8$ · CH:CH_2
f: R = H, R′ = NH · CO · $(CH_2)_{14}$ · CH_3



g: R = H, R′ = NH · CO—

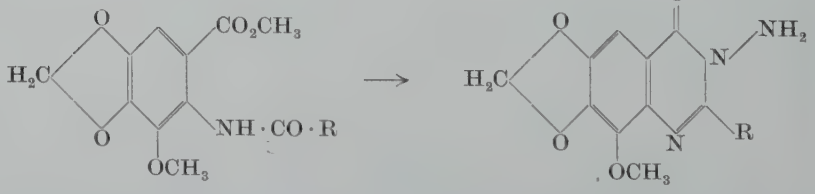
h: R = H, R′ = NH · CO— 

i: R = H, R′ = NH · CO—C_6H_4—Cl (p)
j: R = NH · CO · CH_3, R′ = H
k: R = NO_2, R′ = NH · CO · CH_3
l: R = NH_2, R′ = NH · CO · CH_3
m: R = R′ = NH · CO · CH_3

Der durch Nitrierung des 6-Acetamino-myristicinsäuremethylesters erhaltene Nitroester Vk ließ sich mit *Raney*-Ni und Wasserstoff zum Aminoester Vl reduzieren. Der Versuch, diesen zu diazotieren und das Diazoniumsalz zum Phenol zu verkochen, führte zur Ausgangsverbindung Vb zurück.

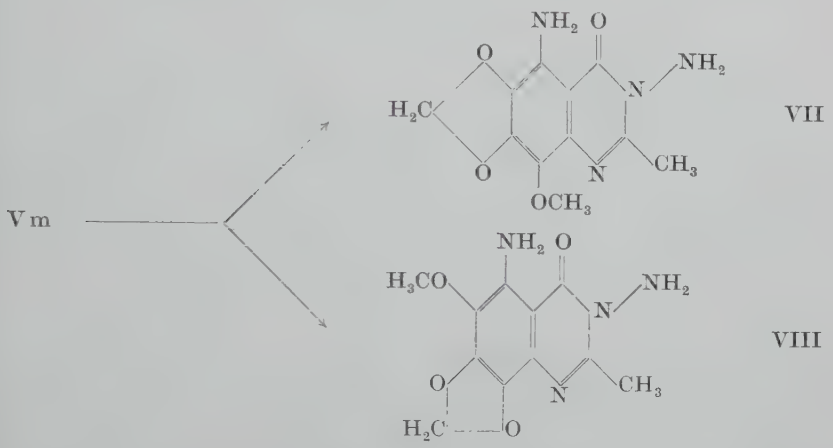
C. 3-Amino-6,7-methylendioxy-8-methoxy-chinazolone-(4)

Erhitzt man die Acylaminoester Va—i in alkohol. Lösung mit 100proz. Hydrazinhydrat, so erhält man die entsprechenden Aminochinazolone VIa—i:



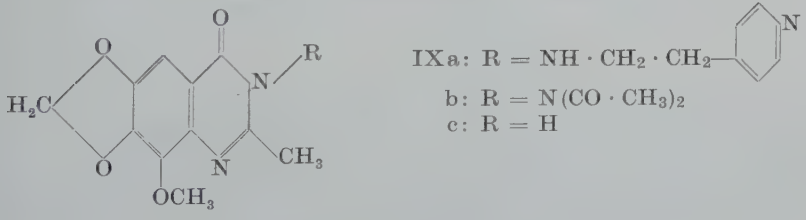
VIa: R = H
b: R = CH_3
c: R = $(CH_2)_4$—CH_3
d: R = CH—CH—CH=C—CH_3 (C: H_3C, CH_3; CH_3)
e: R = $(CH_2)_8$ · CH:CH_2
f: R = $(CH_2)_{14}$ · CH_3
g: R = C_4H_3O
h: R = C_5H_4N
i: R = C_6H_4—Cl (p)

Der Diacetaminoester Vm lieferte bei der Behandlung mit Hydrazinhydrat unter Abspaltung je einer Acetylgruppe ein Gemisch, bestehend aus den zwei isomeren Chinazolonen VII und VIII:



Eine Anreicherung beider Substanzen VII und VIII erfolgte durch Chromatographie über Al_2O_3. Reines Chinazolon VII wurde durch Cyclisierung von VI erhalten.

Um die Reaktionsfähigkeit der primären Aminogruppe in 3-Stellung der Aminochinazolone-(4) zu ermitteln, behandelten wir VIa in Eisessig mit 4-Vinyl-pyridin. Bereits nach kurzem Erhitzen konnte das Addukt IXa in 70proz. Ausbeute isoliert werden. Die Behandlung von VIa mit Acetanhydrid führt ebenfalls zum Diacetat IXb. Weiterhin ließ sich die 3-ständige Aminogruppe durch kurzes Erhitzen mit *Raney*-Ni in Äthanol unter Bildung des Chinazolons IXc abspalten.



Experimenteller Teil

3,4-Dihydroxy-2,6-dinitro-5-methoxy-benzoesäure (II): 1,5 g 2,6-Dinitromyristicinsäuremethylester werden mit einer Lösung von 50 ccm Wasser und 4 ccm 5n NaOH 20 Min. unter Rückfluß erhitzt. Die erhaltene rote Lösung wird zur Entfernung von nicht umgesetzten Dinitroester im Scheidetrichter mit $CHCl_3$ ausgeschüttelt, die wäßrige Phase mit konz. HCl angesäuert und mehrmals mit Diisopropyläther ausgeschüttelt. Nach Abdestillieren des Lösungs-

mittels hinterbleibt eine Substanz, die, aus viel Benzol umkristallisiert und bei 80° in der Trockenpistole getrocknet, in Form gelber Kristalle vom Schmp. 171—174° (Zers.) anfällt.

$C_8H_6N_2O_9$ (274,1). Ber. C 35,06, H 2,20, H_3CO 11,32.
Gef. C 34,80, H 2,41, H_3CO 10,94.

3,5-Dimethoxy-2,6-dinitro-4-hydroxy-benzoesäure (III): 1,5 g 2,6-Dinitromyristicinsäuremethylester werden 15 Min. mit 50 ccm *n* methanol. KOH unter Rückfluß erhitzt. Die erhaltene orange gefärbte Lösung wird im Scheidetrichter mit 100 ccm Wasser verdünnt, 3mal mit $CHCl_3$ ausgeschüttelt und mit konz. HCl angesäuert. Nach Extraktion der wäßrigen Phase mit Diisopropyläther und Abdestillieren des Lösungsmittels kann ein Produkt erhalten werden, das, aus viel Benzol umkristallisiert und in der Trockenpistole bei 80° getrocknet, einen Schmp. 196—202° (Zers.) zeigt. Gelbgefärbte Kristalle, die leicht löslich in Äther, Essigester, Alkohol und Wasser sind.

$C_9H_8N_2O_9$ (288,2). Ber. C 37,50, H 2,81, H_3CO 21,54.
Gef. C 37,16, H 2,96, H_3CO 21,23.

3-Äthoxy-5-methoxy-2,6-dinitro-4-hydroxy-benzoesäure (IVb) und *Zwischenverbindung* (IVa): Der 2,6-Dinitroester wird wie vor beschrieben mit *n* äthanol. KOH verseift, die erhaltene Rohsäure aus verschiedenen Lösungsmitteln umkristallisiert und in der Trockenpistole getrocknet:

a) Umkristallisiert aus Benzol und getrocknet bei 80°; Schmp. in der Kapillare 121—122°; Heizmikroskop ab 130° Tröpfchenbildung am Deckglas und Durchschmelzen bei 154—155°.

b) Umkristallisiert aus Benzol und getrocknet bei 132°: Schmp. in der Kapillare und unter dem Heizmikroskop 154—155°; nochmaliges Umkristallisieren aus Benzol und Trocknen bei 80°: Schmp. unverändert 154—155°.

c) Umkristallisiert aus Eisessig/Cyclohexan und Trocknen bei 80°: Schmp. in der Kapillare 121—122°; nach Trocknen bei 120°: Schmp. 154—155°.

Zwischenverbindung IVa, Schmp. 121—122°:

$C_{11}H_{12}N_2O_{10}$ (332,2). Ber. C 39,78, H 3,64. Gef. C 39,39, H 3,79.

IVb, Schmp. 154—155°:

$C_{10}H_{10}N_2O_9$ (302,2). Ber. C 39,74, H 3,35, H_3CO 10,27, H_5C_2O 15,23.
Gef. C 39,55, H 3,31, H_3CO 10,10, H_5C_2O 14,70.

6-Formamino-myristicinsäuremethylester (Va): 5 g 6-Aminoester[1] werden mit 20 ccm wasserfr. Ameisensäure und absol. Benzol 1 Stde. auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt, die Lösungsmittel unter vermind. Druck abdestilliert und das zurückbleibende Öl sofort mit Äther verdünnt. Nach einigen Stunden scheiden sich Kristalle ab, die, mehrmals aus Isopropylalkohol/Diisopropyläther umkristallisiert, bei 129—130° schmelzen. Die äther. Schicht enthält nichtumgesetzten 6-Aminoester. Ausb. 50% d. Th.

$C_{11}H_{11}NO_6$ (253,2). Ber. C 52,18, H 4,38. Gef. C 52,15, H 4,44.

6-Acetamino-myristicinsäuremethylester (Vb): 5 g 6-Aminoester werden mit überschüssigem Acetanhydrid 5 Min. unter Rückfluß erhitzt, das Anhydrid unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Schmp. 146,5°; Ausb. 86% d. Th.

$C_{12}H_{13}NO_6$ (267,2). Ber. C 53,93, H 4,91, N 5,25.
Gef. C 53,69, H 4,92, N 5,10.

6-Acylamino-myristicinsäuremethylester (Vc—i): 0,02 Mol 6-Aminoester werden in 50 ccm wasserfr. Dioxan, das 10 ccm Pyridin enthält, gelöst und tropfenweise mit einer Lösung von 0,02 Mol Acylchlorid und 50 ccm Dioxan versetzt. Man läßt das Reaktionsgemisch 3—4 Stdn. bei Raumtemp. stehen, saugt vom ausgeschiedenen Pyridinhydrochlorid ab und engt das Filtrat unter vermindertem Druck ein. Der Rückstand wird aus den angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert.

Verbdg.	Ausb. % d. Th.	Umkrist. aus	Schmp. °C	Mol.-Gew.	Summenformel		C	H
Vc	90	IP	90—97	323,3	$C_{16}H_{21}NO_6$	Ber.	59,43	6,54
						Gef.	59,48	6,38
d	90	DP	113—114	375,4	$C_{20}H_{25}NO_6$	Ber.	63,98	6,71
						Gef.	63,50	6,44
e	85	DP	83—84	391,4	$C_{21}H_{29}NO_6$	Ber.	64,43	7,47
						Gef.	64,34	7,49
f	80	M	91—92	463,6	$C_{26}H_{41}NO_6$	Ber.	67,36	8,92
						Gef.	67,68	8,99
g	85	IP	173—174	319,3	$C_{15}H_{13}NO_7$	Ber.	56,43	4,11
						Gef.	56,54	4,12
h	85	IP/DP	83—84	330,3	$C_{16}H_{14}N_2O_6$	Ber.	58,18	4,27
						Gef.	58,21	4,19
i	90	IP	136—137	363,7	$C_{17}H_{14}ClNO_6$	Ber.	56,13	3,88
						Gef.	56,06	3,85

C = Cyclohexan, D = Dioxan, DP = Diisopropyläther, IP = Isopropylalkohol, M = Methanol

2-Acetamino-myristicinsäuremethylester (Vj): Vj wird analog Vb aus dem 2-Aminoester dargestellt. Nach Umkristallisieren aus Dioxan erhält man farblose Kristalle vom Schmp. 212—213° in einer Ausb. von 80% d. Th.

$C_{12}H_{13}NO_6$ (267,2). Ber. C 53,93, H 4,91. Gef. C 53,82, H 5,04.

2-Nitro-6-acetomino-myristicinsäuremethylester (Vk): 15,6 g Acetaminoester Vb werden portionsweise bei 0° zu 156 ccm HNO_3 (d = 1.45) gegeben, der Kolbeninhalt auf Eis geschüttet und nach 8 Stdn. der feinkristalline Niederschlag abfiltriert. Durch Umkristallisieren aus Dioxan erhält man in 90% Ausb. gelbe Kristalle vom Schmp. 219—220°.

$C_{12}H_{12}N_2O_8$ (312,2). Ber. C 46,16, H 3,87. Gef. C 45,77, H 3,81.

2-Amino-6-acetamino-myristicinsäuremethylester (Vl): 17,3 g Vk werden in ca. 170 ccm Dimethylformamid gelöst. Nach Zusatz von 3 Spatelspitzen *Raney*-Ni leitet man unter Rühren mehrere Stdn. bei 70—80° Wasserstoff ein, filtriert vom Katalysator ab und erhält nach Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck durch Umkristallisieren aus Benzol/Diisopropyläther in 90% Ausb. farblose Kristalle vom Schmp. 151°.

$C_{12}H_{14}N_2O_6$ (282,2). Ber. C 51,07, H 5,00, N 9,92.
Gef. C 50,90, H 5,00, N 10,10.

2,6-Diacetamino-myristicinsäuremethylester (Vm): 10 g Diaminoester[1] werden wie bei Vb beschrieben acetyliert. Umkristallisation aus Dioxan liefert in 80% Ausb. farblose Kristalle vom Schmp. 227—228°.

$C_{14}H_{16}N_2O_7$ (324,3). Ber. C 51,85, H 4,97, N 8,64.
Gef. C 51,72, H 4,96, N 8,63.

2-Substituierte 3-Amino-6,7-methylendioxy-8-methoxy-chinazolone-(4) (VIa bis i): Die Acylamino-myristicinsäuremethylester werden in der 10- bis 20fachen Menge Isopropylalkohol in der Siedehitze gelöst und mit der 5- bis 10fachen Menge 100proz. Hydrazinhydrat 30 Min., bis 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Unter Umständen beginnt schon nach 2 Min. Ausscheidung von Kristallen, bei kleineren Ansätzen aber erst beim Einengen der Lösung oder nach längerem Stehen.

Verbdg.	Ausb. % d. Th.	Umkrist. aus	Schmp. °C	Mol.-Gew.	Summenformel	C	H	N
VIa	82	IP	219	235,2	$C_{10}H_9N_3O_4$	Ber. 51,07	3,86	17,87
						Gef. 51,02	3,90	17,74
b	95	D	243—246	249,2	$C_{11}H_{11}N_3O_4$	Ber. 53,04	4,45	16,87
						Gef. 53,12	4,49	16,66
c	80	IP	179	305,3	$C_{15}H_{19}N_3O_4$	Ber. 59,00	6,27	13,76
						Gef. 58,82	6,24	13,69
d	50	M u. IP	163—164	357,4	$C_{19}H_{23}N_3O_4$	Ber. 63,85	6,49	11,76
						Gef. 63,73	6,20	11,52
e	90	C	105	373,4	$C_{20}H_{27}N_3O_4$	Ber. 64,32	7,29	11,26
						Gef. 64,42	7,25	10,82
f	90	IP	104—105	445,6	$C_{25}H_{39}N_3O_4$	Ber. 67,38	8,84	9,43
						Gef. 67,51	8,86	8,91
g	80	D	226	301,2	$C_{14}H_{11}N_3O_5$	Ber. 55,81	3,68	13,95
						Gef. 55,59	3,66	14,12
h	90	IP	208—211 (Zers.)	312,3	$C_{15}H_{12}N_4O_4$	Ber. 57,68	3,88	17,94
						Gef. 57,74	3,79	17,50
i	85	D	256—257	345,7	$C_{16}H_{12}ClN_3O_4$	Ber. 55,58	3,50	Cl: 10,
						Gef. 55,86	3,51	Cl: 10,

C = Cyclohexan, D = Dioxan, DP = Diisopropyläther, IP = Isopropylalkohol, M = Methanol

2-Methyl-3,5-diamino-6,7-methylendioxy-8-methoxy-chinazolon-(4) (VII) und *2-Methyl-3,5-diamino-6-methoxy-7,8-methylendioxy-chinazolon-(4)* (VIII): 3,5 g Vm wurden analog VIa—i 8 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und aufgearbeitet. Durch Umkristallisieren aus Dioxan/Methanol läßt sich eine Substanz vom Schmp. 224—225° isolieren. Sie enthält keine Acetylgruppe mehr und zeigt sich identisch mit der aus dem 2-Amino-6-acetaminoester VI und Hydrazin durch 2stdg. Kochen in 75% Ausb. gewonnenen Substanz vom Schmp. 117—228° (VII).

$C_{11}H_{12}N_4O_4$ (264,2). Ber. C 50,00, H 4,58, N 21,20.
Gef. C 50,27, H 4,72, N 20,67.

Das Filtrat der Umsetzung von Vm mit Hydrazinhydrat wird zur Trocken eingeengt, der Rückstand (VIII) in Dioxan gelöst und über Al_2O_3 (*Brockmann*, neutral) chromatographisch gereinigt. Als letzte Fraktion erhält man eine Substanz, die nach Umkristallisieren aus Acetonitril einen Schmp. von 180—195° (Zers.) aufweist (VIII).

$C_{11}H_{12}N_4O_4$ (264,2). Ber. C 50,00, H 4,58. Gef. C 50,00, H 4,83.

2-Methyl-3-[pyridyl-(4')-äthylenimino]-6,7-methylendioxy-8-methoxychinazolon-(4) (IXa): 2,5 g 2-Methyl-3-amino-6,7-methylendioxy-8-methoxy-chinazolon-(4) (VIb) werden in 30 ccm Eisessig heiß gelöst und nach geringem Abkühlen mit einem Gemisch von 1,2 g frisch destill. 4-Vinyl-pyridin (Sdp.$_{12}$

59°) und 20 ccm Eisessig versetzt. Man kocht 2 Stdn. im Paraffinbad bei 140—150°, destilliert den Eisessig unter vermindertem Druck ab, nimmt den Rückstand in Benzol auf, vertreibt wiederum das Lösungsmittel und erhält als Rückstand ein äußerst zähes Öl. Dieses Rohprodukt wird in sehr wenig Dimethylformamid gelöst und mit ca. 70 ccm Äther vermischt. Beim Stehen über Nacht bilden sich weiße, äußerst feinkristalline Drusen, die nach der 6. Umkristallisation einen Schmp. von 157° zeigen; Ausb. 70—90% d. Th.

$C_{18}H_{18}N_4O_4$ (354,4). Ber. C 61,01, H 5,12. Gef. C 60,85, H 5,40.

2-Methyl-3,3-diacetamino-6,7-methylendioxy-8-methoxy-chinazolon-(4) (IXb): 500 mg 2-Methylchinazolon VIb werden 30 Min. mit überschüssigem Acetanhydrid unter Rückfluß erhitzt, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mehrmals aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Ausb. 90% d. Th., Schmp. 175—176°.

$C_{15}H_{15}N_3O_6$ (333,3). Ber. C 54,05, H 4,54, N 12,61, CH_3CO 25,83.
Gef. C 54,14, H 4,56, N 12,62, CH_3CO 25,73.

2-Methyl-6,7-methylendioxy-8-methoxy-chinazolon-(4) (IXc): 4 g 2-Methylchinazolon VIb löst man unter Rühren und Erhitzen am Rückflußkühler in ca. 800 ccm Isopropylalkohol, versetzt mit einigen Spatelspitzen *Raney*-Ni und kocht weitere 7 Stdn. Nach Abfiltrieren des Katalysators engt man das Filtrat bis zur beginnenden Kristallisation ein. Durch Umkristallisieren aus Dioxan und Trocknen in der Trockenpistole bei 155° (Hexanol) erhält man das Chinazolon IXc in 75% Ausb.; Schmp. 285—286°.

$C_{11}H_{10}N_2O_4$ (234,2). Ber. C 56,41, H 4,31, N 11,96.
Gef. C 56,64, H 4,25, N 12,20.

IR-Spektren

Zur Anfertigung der Aufnahmen benutzten wir das Leitz-Gerät (NaCl-Prisma). Die Bandenlage der Methoxy- und Methylendioxy-Gruppen wurden bereits erwähnt[1].

3,4-Dihydroxy-2,6-dinitro-5-methoxy-benzoesäure (II), *3,5-Dimethoxy-2,6-dinitro-4-hydroxy-benzoesäure* (III), *Verbindung IVa* und *3-Äthoxy-5-methoxy-2,6-dinitro-4-hydroxy-benzoesäure* (IVb): Die Einwirkung von Alkali auf den 2,6-Dinitro-myristicinsäuremethylester führt zur Spaltung der Methylendioxybrücke und zur partiellen Verätherung. Die freie phenolische Hydroxylgruppe erscheint von 2,91—3,04 μ als mittelstarke Bande, die Carboxylgruppe verursacht eine breite Absorption von 3,20—4,00 μ und von 5,76 –5,91 μ, während die Nitrosubstitution als Dublett von 6,38—6,52 μ und von 7,29 bis 7,33 μ in Erscheinung tritt. Das Spektrum der Verbindung IVa stimmt mit dem von IVb gut überein. Ein wesentlicher Unterschied besteht im Bereich der OH-Valenzschwgg. bei 3,00 und bei 10,70—10,80 μ. Es fehlt also die aromatische OH-Bande.

2-Methyl-3-amino-6,7-methylendioxy-8-methoxy-chinazolon-(4) (VIb) und *2-Methyl-3,5-diamino-6,7-methylendioxy-8-methoxy-chinazolon-(4)* (VII): Die Chinazolone sind als disubstituierte Säureamide aufzufassen, die N-ständige Aminogruppe verursacht meist ein schwaches Dublett im Bereich der NH-Valenzschwgg.

Das Chinazolon VIb zeigt die Absorptionsbanden der primären Amine, Dublett bei 3,03 und 3,16 μ, die Säureamidabsorptionen sind bei 6,01 und 6,20 μ zu erkennen. Das Spektrum des Diaminochinazolons VII unterscheidet

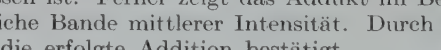
sich in der Lage der wesentlichen Banden nur wenig von dem vorbeschriebenen. Die NH-Valenzschwg. der primären Aminogruppe erscheint bei 2,91 und 3,01 μ.

2-Nitro-6-acetamino-myristicinsäuremethylester (Vk), *2-Amino-6-acetamino-myristicinsäuremethylester* (Vl) und *2,6-Diacetamino-myristicinsäuremethylester* (Vm): Im Spektrum von Vk erscheinen bei 3,09 μ die NH-Valenzschwgg. des sek. Säureamids, bei 6,00 μ die Amiddeformationsschwg., bei 5,76 und 8,09 μ die Banden des Methylesters, bei 6,55 und 7,44 μ die Absorption der Nitrogruppe und schließlich bei 7,29 μ die C—CH_3 Deformationsschwg. Das Spektrum des Monoacetaminoesters Vl zeigt bei 2,86 und 2,95 μ die NH-Valenzschwgg. des primären Amins und bei 3,06 μ die sekundäre Aminogruppe. Durch Acetylierung zum Diacetaminoester Vm entfällt die Bande bei 2,87 μ. Verstärkung der bereits vorhandenen Schwingungen tritt bei 5,86—6,01 μ (Carbonylschwgg.), 6,45—6,55 μ (C=N-Schwg.), 6,95—7,05 μ (C—N-Bande), 7,30 μ (C—CH_3-Deformationsschwg.) der CH_3- bzw. der CH_3CO-Gruppe in Erscheinung. Die Absorptionen der Carbomethoxygruppen werden im Bereich der Carbonylschwgg. von Amidbanden überlappt, dagegen sind sie bei 8,18 bis 8,20 μ gut zu erkennen.

2-Methyl-3-[pyridyl-(4')-äthylenimino]-6,7-methylendioxy-8-methoxychinazolon-(4) (IXa): Die Addition des Vinylpyridins an die Aminogruppe des Aminochinazolons muß sich im Bereich der NH-Valenzschwgg. durch den Übergang des primären in das sekundäre Amin, im Absorptionsgebiet der Methylengruppe und der $C=C_{Ring}$-Schwgg. bemerkbar machen.

Das Spektrum des Additionsproduktes läßt eine schwache Bande bei 3,05—3,08 μ (sek. Amin) und eine leichte Verstärkung der CH_2-Schwg. bei 3,42—3,44 μ (CH-Valenzschwg.) erkennen. Die Banden im Bereich von 6,00—6,50 μ stimmen mit denen des Aminochinazolons VIb vollkommen überein, dagegen ergibt sich aus der Untersuchung der Absorption der $C=C_{Ring}$-Schwgg. ein interessanter Befund. Dei zweite $C=C_{Ring}$-Bande — die erstere wird von der Amidbande vollkommen überlappt — bei 6,72 μ des Ausgangsproduktes liegt an der gleichen Stelle im Spektrum des Additionsproduktes, außerdem aber taucht in der Aufnahme des Pyridin-(4)-derivates bei 6,61 μ eine neue Bande auf, die als $C=C_{Ring}$-Schwg. des Pyridinrings aufzufassen ist. Ferner zeigt das Addukt im Bereich von 7,40—7,50 μ eine zusätzliche Bande mittlerer Intensität. Durch das vorliegende Spektrum wird also die erfolgte Addition bestätigt.

2-Methyl-3,3-diacetamino-6,7-methylendioxy-8-methoxy-chinazolon-(4) (IXb) und *2-Methyl-6,7-methylendioxy-8-methoxy-chinazolon-(4)* (IXc): Indirekt läßt sich das Diacetylderivat des Aminochinazolons durch das Fehlen der NH-Valenzschwgg. bei 3,00—3,50 μ nachweisen. Banden der Acetylgruppen sind als sek. Säureamidschwgg. bei 5,79 μ und bei 7,29 bzw. 7,31 μ als C—CH_3-Deformationsschwgg. in Form eines Dubletts zu erkennen. Führt man das Aminochinazolon durch reduktiven Abbau in das Chinazolon IXc über, so bewirkt diese Reaktion im IR-Spektrum eine Verbreiterung der Banden von 3,30—3,50 μ, die durch das Auftreten von Resonanzstrukturen



der folgenden Art —C=N ↔ —C—N— bedingt ist. Die C=N-Valenz- und die Säureamidschwgg., die im Bereich um 6,05 μ liegen, werden wesentlich verstärkt, diese Zunahme der Intensität zeigt sich auch bei 6,95 μ, also im Gebiet der C—N-Schwgg.

Zur Thermodynamik des Systems p-Chlortoluol—Benzol

Von

F. Kohler

Aus dem Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien

Mit 4 Abbildungen

(Eingegangen am 26. September 1960)

Es wurde die Schmelzkurve des Systems p-Chlortoluol—Benzol über den gesamten Konzentrationsbereich bestimmt und danach die Aktivitätskoeffizienten der beiden Komponenten sowie die zusätzliche freie Mischungsenthalpie ΔG_z des Systems berechnet. Die Abweichung vom idealen Verhalten ist geringfügig, im Maximum beträgt bei 6,5° C ΔG_z 11 cal/mol.

Der kleine Wert von ΔG_z ist bezeichnend für ein System, das aus einer stark polaren Komponente einerseits und Benzol oder einem wenig substituierten Aromaten andererseits aufgebaut wird. Wie in ausführlichen Rechnungen gezeigt wird, muß man eine zusätzliche exotherme Wechselwirkungsenergie zwischen Dipolmolekül und Aromaten ansetzen, die teils als zusätzliche Induktionsenergie von peripheren Teilladungen des Dipolmoleküls, teils als schwache Wasserstoffbrückenbildung gedeutet werden kann.

Zur Ergänzung werden experimentelle Ergebnisse, die *Tschamler*[1] am System β,β′-Dichlordiäthyläther—Benzol erhielt, ausgewertet und nach denselben Gesichtspunkten diskutiert.

I. Einleitung

Die Berechnung der thermodynamischen Eigenschaften von Nichtelektrolytmischungen aus den Eigenschaften der reinen Komponenten konnte in der letzten Zeit bei vielen aus einfachen Molekülen aufgebauten Systemen in weitgehender Übereinstimmung zur Erfahrung durchgeführt werden[2,3]. Als grundlegendes Modell für den flüssigen Zustand diente

[1] *H. Tschamler*, Mh. Chem. **79**, 162 (1948).

[2] Vgl. *N. G. Parsonage* und *L. A. K. Staveley*, Quart. Rev. Chem. Soc. [London] **13**, 306 (1959).

[3] *R. J. Munn*, Trans. Faraday Soc., im Druck.

dabei das Zellmodell[4]; die Berechnung der Wechselwirkungsenergie zwischen ungleichen Partnern erfolgte vorteilhaft nach einem einfachen Ansatz, der näherungsweise der *London*schen Theorie der Dispersionsenergie Rechnung trägt[5]. Besteht eine Komponente aus Dipolmolekülen mit nicht zu großem Moment, so führt die Anwendung der Theorie der Dipol-Dipolwechselwirkung isoliert gedachter Molekülpaare zu recht brauchbaren Abschätzungen[5,6]. Für qualitative Betrachtungen läßt sich sagen, daß ΔG_z um so stärker positiv wird, je mehr die Verdampfungswärmen der beiden Komponenten verschieden sind, und je größer das Dipolmoment der polaren Komponente ist. Ferner bedingt ein größeres Dipolmoment der einen Komponente eine positive Zusatzentropie ΔS_z, so daß dann die Mischungswärme ΔH noch stärker positiv wird als ΔG_z.

Völlig anderes Verhalten zeigen Mischungen von (meist schwerflüchtigen) polaren Komponenten mit Benzol oder einfachen Aromaten. Hier nehmen ΔG_z wie ΔH negative bis schwach positive Werte an[7,8]. Offenbar treten hier zusätzliche exotherme Wechselwirkungsenergien zwischen den ungleichen Partnern auf. Der Betrag dieser zusätzlichen Wechselwirkungsenergie konnte in einem Fall (1,2-Dichloräthan—Benzol bzw. 1,2-Dibromäthan—Benzol) mit einiger Sicherheit abgeschätzt werden[9]. Mit der vorliegenden Arbeit soll ein weiterer Beitrag zur Kenntnis des zwischenmolekularen Verhaltens des aromatischen Ringes gegeben werden.

II. Das System p-Chlortoluol(1)-Benzol

Von diesem System liegen Bestimmungen der Mischungswärme und der Dichten bereits vor[10]: Es ist für äquimolare Konzentration $\Delta H = 35$ cal/mol und $\Delta V = 0{,}0 \pm 0{,}2$ ccm/mol (bei 25° C).

Um auch ΔG_z angeben zu können, wurde die Schmelzkurve mittels der Apparatur von *Munn* und *Kohler*[11] über den gesamten Konzentrationsbereich aufgenommen. Dabei dienten zur Eichung des Thermistors die

---

[4] *I. Prigogine*, The Molecular Theory of Solutions, Amsterdam 1957.

[5] *F. Kohler*, Mh. Chem. **88**, 857 (1957).

[6] *A. Neckel* und *H. Volk*, Mh. Chem. **88**, 925 (1957).

[7] *K. Amaya*, vorläufige Angaben in Bull. Chem. Thermodynam. No. 3, 51 (1960).

[8] Vgl. auch *H. Tschamler*, Mh. Chem. **81**, 452 (1950).

[9] *A. Neckel* und *H. Volk*, Z. Elektrochem. **62**, 1104 (1958).

[10] *K. Schwabe*, *A. Schlaubitz* und *W. Wagner*, Symposium über Thermodynamik der IUPAC, Fritzens-Wattens, August 1959. Die dort berichteten Dampfdruckmessungen sind offensichtlich mit einem erheblichen methodischen Fehler behaftet, so daß den daraus abgeleiteten Werten für ΔG_z und $T \Delta S_z$ keine Bedeutung zugeschrieben werden kann. — Für die Mitteilung der Fehlergrenze bei den Dichtebestimmungen bin ich Herrn Professor *K. Schwabe* sehr verbunden.

[11] *R. J. Munn* und *F. Kohler*, Mh. Chem. **91**, 381 (1960).

Schmelzpunkte von reinem Benzol (5,533° C), von Leitfähigkeitswasser und von reinem Tetrachlorkohlenstoff (— 22,95° C).

Benzol wurde von einer schon früher vorgereinigten und über Na aufbewahrten Probe verwendet, nachdem noch einmal sorgfältig fraktioniert destilliert worden war. Dennoch ergab sich aus der Steigung der Erwärmungskurve ein Molenbruch an Verunreinigung von 0,0016, entsprechend einem erniedrigten Schmelzpunkt von 5,428° C. Für die Schmelzwärme wurde ein Wert von $L'' = 2370$ cal/mol extrapoliert (Abb. 1), während

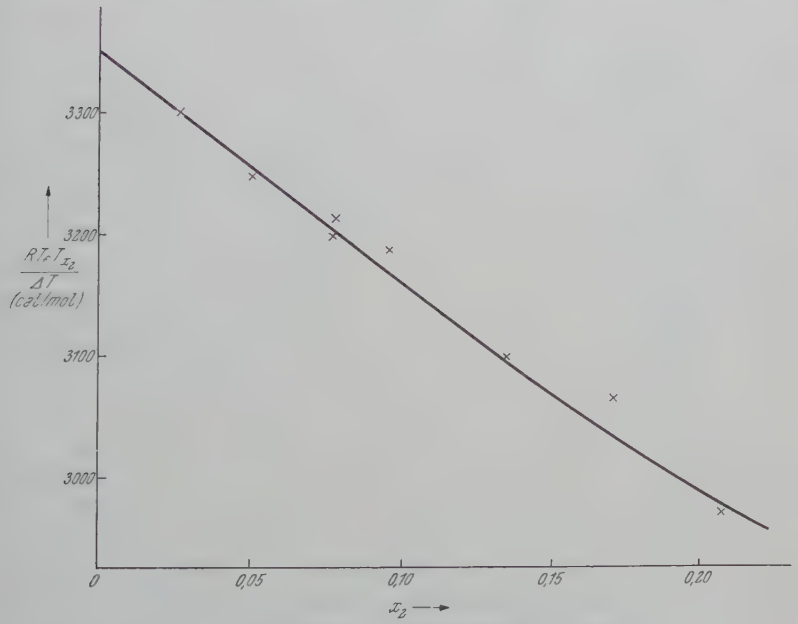


Abb. 1. Zur Kontrolle der Schmelzwärme von Benzol

die Literaturwerte zwischen 2350 und 2378 cal/mol liegen[12]. Für $\Delta C_p''$, die Differenz der spezifischen Wärmen von fester und flüssiger Phase am Schmelzpunkt, wurde 0,76 cal/gradmol eingesetzt[13]. Bildet man nach den Angaben von *Schwabe, Schlaubitz* und *Wagner*[10] die Funktion $\Delta H/(x_1 x_2)$ (dabei bedeutet x_1 den Molenbruch der Komponente i), so fallen die Punkte am Rand des Konzentrationsintervalles stark heraus, die übrigen Punkte ergeben aber nahezu konstante Werte. Daher erscheint es gerecht-

[12] *J. Timmermans*, Physico-Chemical Constants of Pure Organic Compounds, Elsevier 1950, gibt den Wert 2378 cal/mol an, während in den Zusammenstellungen des American Petroleum Institute (Selected Values of Physical and Thermodynamic Properties of Hydrocarbons and Related Compounds, Pittsburgh 1953) der Wert 2351 cal/mol angeführt wird.

[13] Extrapoliert aus den Angaben der spezifischen Wärmen nach *Timmermans*, Anm. 12.

fertigt, die partiellen Mischungswärmen proportional zum Quadrat des Molenbruches der anderen Komponente anzusetzen. So ergibt sich für die Ausrechnung der Aktivitätskoeffizienten von Benzol die Gleichung

$$\log f_2 = -1{,}85929\,\frac{\Delta T}{T} + 0{,}000298\,\frac{\Delta T^2}{T} - 0{,}000392\,x_1^2\,\Delta T - \log x_2. \quad (1)$$

p-Chlortoluol wurde abwechselnd im Vak. fraktioniert destilliert und fraktioniert kristallisiert. Danach lag der Schmp. verschiedener Proben

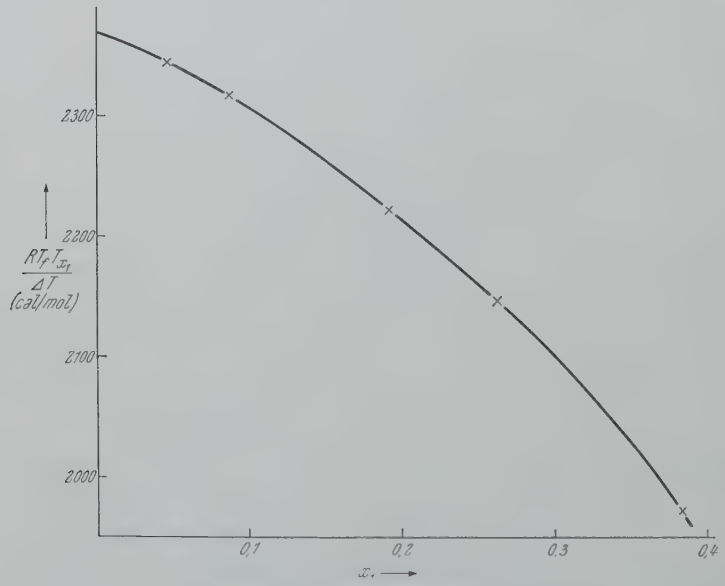


Abb. 2. Zur Bestimmung der Schmelzwärme von p-Chlortoluol

zwischen 7,40 und 7,47° C. Aus dem Betrag der Verunreinigung (Molenbruch 0,006 bis 0,007, vermutlich isomere Chlortoluole) ergibt sich ein korrigierter Schmp. von 7,75° C. Für die Schmelzwärme wurde $L'' = 3350$ cal/mol erhalten (Abb. 2). Für $\Delta C_p''$ konnten der Literatur keine Angaben entnommen werden. Da $\Delta C_p''$ nur in einen nicht sehr ins Gewicht fallenden Korrekturterm eingeht, wurde dafür ein geschätzter Wert von 3,0 cal/gradmol eingesetzt (etwa entsprechend dem Wert $\Delta C_p'' = 2{,}8$ cal/gradmol von p-Xylol). Damit ergibt sich für die Ausrechnung der Aktivitätskoeffizienten von p-Chlortoluol die Gleichung

$$\log f_1 = -2{,}60918\,\frac{\Delta T}{T} + 0{,}001168\,\frac{\Delta T^2}{T} - 0{,}000392\,x_2^2\,\Delta T - \log x_1. \quad (2)$$

Die Meßpunkte sind in Tab. 1 und Abb. 3 zusammengestellt. Für den eutektischen Punkt erhält man bei der Extrapolation $x_1 = 0{,}44$ und

Tabelle 1.
Die Schmelzkurven des Systems p-Chlortoluol(1)—Benzol und ihre Auswertung

x_1	t (°C)	ΔT	$\log f_2$	$\log f_2/x^2_1$	$\log f_1$	$\log f_1/x^2_2$
0,00000	5,428					
0,04766	2,327	3,101	0,000287	0,1265		
0,08811	— 0,331	5,745	0,000922	0,1188		
0,19375	— 7,407	12,835	0,003724	0,0992		
0,26454	— 12,394	17,808	0,006334	0,0905		
0,38341	— 21,647	27,075	0,009155	0,0623		
0,50685	— 20,993	28,420			0,002081	0,0086
0,57002	— 16,298	23,750			0,003693	0,0200
0,59320	— 14,907	22,359			0,001701	0,0103
0,69370	— 8,529	15,999			0,001621	0,0173
0,79289	— 2,991	10,500			— 0,000322	— 0,0075
0,82953	— 1,114	8,426			0,000561	0,0193
0,86524	0,674	6,638			— 0,000247	— 0,0136
0,90427	2,771	4,619			0,000097	0,0106
0,92224	3,580	3,732			0,000018	0,0030
0,92377	3,713	3,677			— 0,000168	— 0,0288
0,94956	4,982	2,408			— 0,000090	— 0,0354
0,97322	6,127	1,263			— 0,000004	— 0,0061
1,00000	s. Text					

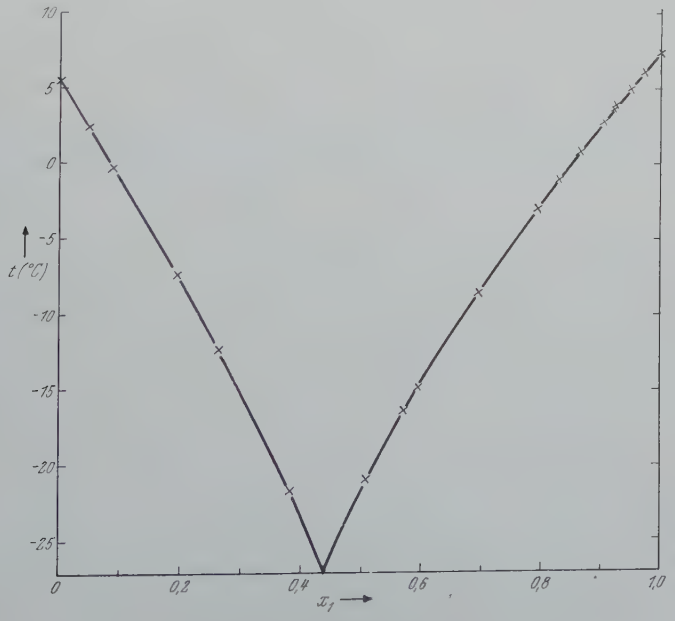


Abb. 3. Die Schmelzkurven des Systems p-Chlortoluol(1)—Benzol

$t = -26{,}8°$ C. Abb. 4 zeigt die Kurven für die Logarithmen der Aktivitätskoeffizienten, dividiert durch das Quadrat des Molenbruches der anderen Komponente; der voll ausgezogene Teil der Kurve ist durch die experimentell bestimmten Punkte gelegt, der strichlierte Teil wurde durch Integration der *Gibbs-Duhem-Margules*-Gleichung erhalten. Wie aus Abb. 4 hervorgeht, sind die Streuungen der Meßpunkte stärker als der Leistungsfähigkeit der Apparatur entspricht; die Erklärung dafür liegt

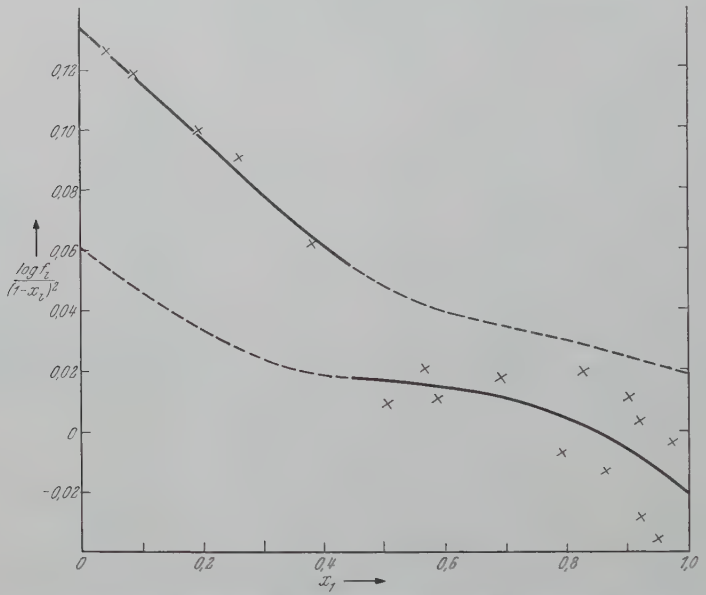


Abb. 4. Die dekadischen Logarithmen der Aktivitätskoeffizienten, dividiert durch das Quadrat des Molenbruches der anderen Komponente, von p-Chlortoluol—Benzol. Strichliert ist jeweils der Teil, der durch Integration nach der *Gibbs-Duhem-Margules*-Gleichung erhalten wurde

z. T. darin, daß verschiedene Proben von p-Chlortoluol verwendet wurden und verschiedene Beobachter die Messungen auf der p-chlortoluol-reichen Seite vornahmen. Eine Verbesserung der Genauigkeit der Messungen erscheint aber erst sinnvoll, wenn der Wert von $\Delta C_p''$ von p-Chlortoluol bekannt ist. Die unsymmetrische Art des Konzentrationsverlaufes kann aber schon jetzt als sicher betrachtet werden, und auch die numerischen Werte von ΔG_z, die in Tab. 2 zusammengestellt sind, sollten auf $\pm$ 1 cal/mol genau sein.

III. Das System β,β′-Dichlordiäthyläther(1)-Benzol

Von diesem System liegen Bestimmungen der Mischungswärmen, der Dichten und der Schmelzkurven bereits vor[1]. Es ist für äquimolare Mischungen bei 20° C $\Delta H = 32$ cal/mol (das Maximum liegt bei $x_1 = 0{,}35$ und 34,7 cal/mol) und $\Delta V = -0{,}24$ ccm/mol.

Um auch ΔG_z angeben zu können, werten wir die Schmelzkurve aus, soweit Benzol als feste Phase ausfällt. Die Aktivitätskoeffizienten berechnen sich dann nach Gl. (1), nur der dritte Term der rechten Seite, der die partiellen Mischungswärmen enthält, muß wegen der unsymmetrischen

Tabelle 2. Die zusätzliche freie Mischungsenthalpie des Systems p-Chlortoluol(1)—Benzol bei 6,5° C (in cal/mol)

x_1	0,05	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	0,95
ΔG_z	3,51	6,23	9,67	11,03	11,04	10,31	9,06	7,29	5,06	2,54	1,24
$\Delta G_z/x_1x_2$	73,9	69,2	60,5	52,5	46,0	41,2	37,7	34,7	31,6	28,2	26,1

Lage der ΔH-Kurve punktweise mittels einer Tangentenkonstruktion gefunden werden. Die *Tschamler*schen Meßpunkte[1] wie deren Auswertung gibt Tab. 3 wieder. Abgesehen von dem ersten Punkt, der herausfällt,

Tabelle 3.
Die Meßpunkte von *Tschamler*[1] des benzol-reichen Astes des Schmelzdiagrammes von β,β′-Dichlordiäthyläther(1)—Benzol und ihre Auswertung

x_1	t (° C)	ΔT	$\log f_2$	$\log f_2/x_1^2$
0,000	5,4			
0,129	— 4,2	9,6	— 0,00648	— 0,389
0,210	— 9,8	15,2	— 0,00552	— 0,125
0,336	— 20,6	26,0	— 0,01537	— 0,136
0,594	— 47,1	52,5	— 0,04623	— 0,131
0,686	— 58,4	63,8	— 0,05689	— 0,121

ist $\log f_2/x_1^2$ über die Hälfte des Konzentrationsintervalls praktisch konstant. Es wird daher auch $\log f_1/x_2^2$ von dem Wert — 0,13 nicht wesentlich abweichen, womit sich für ΔG_z einer äquimolaren Mischung bei 5° C der Wert — 41 cal/mol ergibt.

IV. Diskussion

Wie schon in der Einleitung erwähnt, erscheint es zur Erklärung der niedrigen Werte der thermodynamischen Funktionen notwendig, eine zusätzliche negative Wechselwirkungsenergie zwischen polarer Komponente und Benzol einzuführen. Für diese zusätzliche Wechselwirkungsenergie sind folgende Deutungen möglich:

1. Die übliche Berechnung der Induktionsenergie[5, 6] $(w_{12})_{\mathrm{ind}} = -\dfrac{\mu_1^2\alpha_2}{2R_{12}^{*6}}$

ist unzureichend, wenn periphere Teilladungen der polaren Komponente induzierend auf die leicht verschieblichen π-Elektronen des Benzols einwirken. Nicht nur, daß das induzierende Moment nicht im Schwerpunkt des Dipolmoleküls, sondern mehr an dessen Oberfläche lokalisiert sein kann, es scheint bei den aromatischen Ringen oft auch das induzierte

Moment außerhalb des Molekülschwerpunkts zu liegen (wenn z. B. die Polarisation der Bindungen zu den o-ständigen C-Atomen besonders ausgeprägt ist). Der Abstand von induzierendem und induziertem Moment braucht nur auf zwei Drittel des Schwerpunktsabstandes zu sinken, und die Induktionsenergie steigt um über eine Größenordnung!

2. Es liegen schwache Wasserstoffbrückenbindungen vor. Es ist bekannt, daß der aromatische Ring bis zu einem gewissen Grad basisch reagiert, also als Acceptor für H-Atome dienen kann[14]. Darüber hinaus konnte bei den Systemen Chloroform—Benzol und 1,2-Dichloräthan—Benzol eine Abnahme der C—H-Dehnfrequenz der polaren Komponente bei steigender Benzolkonzentration beobachtet werden[9,15].

Eine Unterscheidung zwischen diesen beiden Deutungen ist möglich, wenn man über die Temperaturabhängigkeit der zusätzlichen Wechselwirkungsenergie eine Aussage machen kann. Im ersten Fall ist keine oder eine nur schwache Temperaturabhängigkeit zu erwarten, im zweiten Fall, wo es sich um spezifische Orientierungen handelt, müßte die Temperaturabhängigkeit bedeutend sein. Die Dipol-Dipol-Wechselwirkungsenergie ist proportional $1/T$, d. h. daß $w_{or} = -T \frac{dw_{or}}{dT}$. Für Wasserstoffbrückenbindungen fehlen noch genaue Angaben der Temperaturabhängigkeit der Bindungsenergien, doch dürfte aus dem bisherigen Material zu schließen sein[16], daß auch bei ausgeprägten Wasserstoffbrückenbindungen w_H von $-T \cdot dw_H/dT$ nicht wesentlich verschieden ist. Daher wird man in unserem Fall 2 diese Temperaturabhängigkeit zumindest näherungsweise erwarten können.

Es wurde nun die Berechnung der thermodynamischen Funktionen nach den früher entwickelten Gesichtspunkten[5,6] vorgenommen, doch wurden für die Wechselwirkungsenergie ungleicher Partner zusätzliche Parameter angesetzt, welche die beiden oben diskutierten Möglichkeiten berücksichtigen:

$$\Lambda_{12} = (\Lambda_{12})_{disp} + (\Lambda_{12})_{ind} - (w_{ind} + w_H).$$

w_{ind} steht hiebei für die zusätzliche Induktionsenergie, verursacht durch die periphere Lage der Teilladungen, w_H für die Energie einer schwachen Wasserstoffbrückenbindung. Das negative Vorzeichen beruht nur auf der Definition $\Lambda_{ij} = -z \cdot w_{ij}$, so daß die Λ_{ij} alle positive, die w_{ij} alle negativen Größen sind. Sollte die zusätzliche Wechselwirkung gleichzeitig mit mehreren Nachbarn statthaben (Koordinationszahl größer als eins), so müßte für eine Einzelwechselwirkung der entsprechende w-Wert noch

[14] *J. H. Hildebrand* und *R. L. Scott*, Ann. Rev. Physic. Chem. **1**, 77 (1950).
[15] *A. Nikuradse* und *R. Ulbrich*, Z. physik. Chem. (N. F.) **2**, 9 (1954).
[16] Vgl. *G. C. Pimentel* und *A. L. McClellan*, The Hydrogen Bond, San Francisco 1960, Appendix B.

durch die Koordinationszahl dividiert werden. w_{ind} wurde temperaturunabhängig angenommen, für dw_H/dT wurde $-w_H/T$ gesetzt. Die in die Rechnung eingehenden Eigenschaften der reinen Komponenten sowie die daraus abgeleiteten Parameter sind in Tab. 4 zusammengestellt. Die

Tabelle 4. Die verwendeten Werte für die Eigenschaften der reinen Komponenten und die daraus abgeleiteten Parameter (vgl. Anm. 5 und 6)

	p-Chlortoluol(1)—Benzol	β,β′-Dichlordiäthyläther—Benzol
L_2' bei 20° C (cal/mol)	8136,4	8136,4
V_2 bei 30° C (ccm/mol)	88,867	88,867
α_2 (ccm/mol)	$10{,}3759 \cdot 10^{-24}$	$10{,}3759 \cdot 10^{-24}$
Λ_{22} cal/mol)	11097,8	11097,8
R_{22}* (cm)	$5{,}88706 \cdot 10^{-8}$	$5{,}88706 \cdot 10^{-8}$
L_1' bei 20° C (cal/mol)	11000	11900
V_1 bei 20° C (cal/mol)	118,31	117,3
α_1 (ccm/mol)	$14{,}2907 \cdot 10^{-24}$	$12{,}33 \cdot 10^{-24}$
μ_1 ($\cdot 10^{-18}$ e. s. E.)	1,95	2,60
R_{11}* (cm)	$6{,}52710 \cdot 10^{-8}$	$6{,}52707 \cdot 10^{-8}$
Λ_{11} (cal/mol), davon	14854,6	16090,0
$(\Lambda_{11})_{disp}$	14467,1	15063
$(\Lambda_{11})_{ind}$	121,4	186
$(\Lambda_{11})_{orient}$	266,1	841
R_{12}* (cm)	$6{,}20708 \cdot 10^{-8}$	$6{,}20707 \cdot 10^{-8}$
$(\Lambda_{12})_{disp}$ (cal/mol)	12621,7	12305,9
$(\Lambda_{12})_{ind}$	59,6	105,9
ρ	0,10872	0,10871
δ	0,33852	0,44984

Parameter w_{ind} und w_H wurden dann so bestimmt, daß ΔG_z und $T\Delta S_z$ mit den experimentellen Ergebnissen übereinstimmen. Die resultierenden Werte sind in Tab. 5 wiedergegeben. Eine Aufspaltung der Summe $(w_{ind} + w_H)$ bei dem System 1,2-Dichloräthan—Benzol würde eine Berücksichtigung der Temperaturabhängigkeit des trans-gauche-Gleichgewichtes bei Dichloräthan voraussetzen und ist deshalb hier nicht versucht worden.

Vor einer Diskussion der zusätzlichen Energieparameter einiges zu der Genauigkeit, die den Werten der Tab. 5 beigemessen wird. Im allge-

Tabelle 5. Die Parameter für die zusätzliche exotherme Energiewechselwirkung zwischen ungleichen Partnern w_{ind} und w_H in cal/mol

System	$-w_{ind}$	$-w_H$	$-(w_{ind} + wH)$
p-Chlortoluol—Benzol	252	348	600
β,β′-Dichlordiäthyläther—Benzol	1155	495	1650
1,2-Dichloräthan—Benzol[9]			475

meinen wird die Genauigkeit der berechneten thermodynamischen Funktionen um so geringer, je größer die Unterschiede im Molvolumen der Komponenten sind (vgl. den Parameter ϱ der Tab. 4) und je größer das Dipolmoment der polaren Komponente ist. Als ähnlich gelagertes Beispiel kann das System β,β'-Dichlordiäthyläther—n-Hexan dienen[6], wo die berechneten Werte (ohne Benutzung willkürlicher Parameter) die beobachteten auf 5 bis 50 cal/mol (oder 3% bis 20%) wiedergaben. Die Unsicherheit der w-Werte der Tab. 5 ist etwa dreimal so groß, dürfte also 150 cal/mol nicht übersteigen.

Beginnen wir mit einer Besprechung der Werte von w_{ind}, so müssen wir die Größe und die periphere Lage der maßgebenden Teilladungen vergleichen. Bei 1,2-Dichloräthan wie bei p-Chlortoluol ist das Bindungsmoment C—Cl entscheidend, das bei Dichloräthan durch das zweite Chloratom geschwächt wird, während es bei p-Chlortoluol durch das Bindungsmoment CH_3—C verstärkt wird. Auch ist die Lage des C—Cl-Dipoles bei p-Chlortoluol weiter vom Molekülschwerpunkt entfernt. Deswegen wird man annehmen können, daß bei Dichloräthan der Beitrag von w_{ind} um einiges geringer ist als bei p-Chlortoluol. Bei β,β'-Dichlordiäthyläther nimmt man eine ringähnliche Molekülgestalt an[17]; dadurch erhalten die einsamen Elektronenpaare am Sauerstoff eine besonders periphere Lage. Das Partialmoment, das zwischen dem Sauerstoffatom und den einsamen Elektronenpaaren wirksam ist, dürfte eher größer sein als das Gesamtmoment. Daher ist es recht plausibel, daß w_{ind} hier einen sehr großen Wert annimmt.

Andererseits erscheint es befriedigend, daß in allen drei Beispielen die Energien der Wasserstoffbrückenbindungen von gleicher Größenordnung sind. Handelt es sich doch immer um an C gebundene H-Atome; während bei Dichloräthan und Dichlordiäthyläther ein am selben C-Atom gebundenes Cl-Atom für die Aktivierung verantwortlich ist, sind bei p-Chlortoluol die H-Atome der Methylgruppe durch das p-ständige Cl-Atom, möglicherweise auch durch den Einfluß der Hyperkonjugation[18] gelockert. Es läßt sich schwer abschätzen, welcher aktivierende Einfluß stärker ist. Die Tatsache, daß w_{H} bei dem System p-Chlortoluol—Benzol den geringsten Wert annimmt, könnte auch darauf beruhen, daß pro p-Chlortoluolmolekül nur eine Wasserstoffbrückenbindung gebildet werden kann, während bei Dichloräthan und Dichlordiäthyläther ein Molekül auch zwei Brückenbindungen eingehen könnte. Übrigens zeigt sich der Einfluß von w_{H} nicht nur in $T\Delta S_z$, sondern auch in ΔV. Dafür berechnet

---

[17] Vgl. *H. Tschamler*, Österr. Chemiker-Ztg. **51**, 145 (1950).

[18] Eine Aktivierung von H-Atomen der Methylgruppe nur unter dem Einfluß der Hyperkonjugation konnte bei dem System Mesitylen—Triäthylamin von *F. Kohler* und *A. Neckel*, Mh. Chem. **87**, 199 (1956), festgestellt werden.

sich bei p-Chlortoluol—Benzol + 1,36 ccm/mol (experimenteller Wert 0,0 ± 0,2 ccm/mol), bei β,β'-Dichlordiäthyläther—Benzol + 1,47 ccm/mol (experimenteller Wert — 0,24 ccm/mol). Die zusätzliche Kontraktion kann nur auf spezifische Wechselwirkungen zurückgeführt werden und entspricht in ihrer relativen Größe durchaus den Zahlen der Tab. 5. Der ΔV-Wert des Systems 1,2-Dichloräthan—Benzol kann wegen des unbekannten Einflusses des trans-gauche-Gleichgewichts nicht diskutiert werden.

Bei aller Reserve, die man den genauen Zahlenwerten von w_{ind} und w_{H} entgegenbringen wird, ist es erfreulich, wenn man diese Effekte über verschwommene qualitative Vorstellungen hinaus erfassen kann. Eine systematische Untersuchung und Durchrechnung von weiteren analog aufgebauten Systemen würde nicht nur unsere Kenntnis vom zwischenmolekularen Verhalten aromatischer und polarer Moleküle vertiefen, sondern uns auch dem Ziel der Vorausberechnung thermodynamischer Mischungsfunktionen technisch interessanter Systeme näherbringen.

Den Herren *A. Enenkel*, *H. Huemer* und *H. Marchart* bin ich für ihre Unterstützung bei der Reinigung von p-Chlortoluol und bei der Bestimmung des p-chlortoluol-reichen Teiles des Schmelzdiagramms sehr verbunden.

Synthesen von Heterocyclen, 27. Mitt.:

Eine Synthese des Dicumarols

Von

E. Ziegler, E. Nölken und E. Fuchs

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 12. Oktober 1960)

Beim Erhitzen von Propantetracarbonsäuretetraphenylester auf 240° bildet sich Dicumarol. Homologe können ebenfalls aufgebaut werden.

Dicumarol [3,3′-Methylen-bis-(4-hydroxy-cumarin)] ist erstmalig von *R. Anschütz*[1] durch Kondensation von 4-Hydroxy-cumarin mit Formaldehyd synthetisiert worden. Diese hämorrhagisch wirkende Substanz kommt, wie *K. P. Link* und Mitarbeiter[2] nachweisen konnten, auch in der Natur vor. Einen weiteren Versuch zur Synthese des Dicumarols haben *C. Mentzer, D. Molho* und *P. Vercier*[3] unternommen. Diese Forscher[4] legten ihren Experimenten ein von ihnen entwickeltes Verfahren für die Synthese von in 3-Stellung substituierten 4-Hydroxy-cumarinen zugrunde. Dieses Verfahren besteht im Erhitzen von Phenolen mit substituierten Malonsäure-diäthylestern auf Temperaturen um 230—290°. Zum Zwecke der Synthese des Dicumarols haben *C. Mentzer* und Mitarbeiter[3] versucht, Propantetracarbonsäure-tetraäthylester bei 250—260° mit Phenol zu kondensieren, was aber mißlang.

Ein anderes Verfahren, das sich der thermischen Behandlung monosubstituierter Malonsäure-diphenylester bei 300° bedient und glatt zu 4-Hydroxy-cumarinen führt, haben *E. Ziegler* und *H. Junek*[5] ausge-

[1] *R. Anschütz*, Ber. dtsch. chem. Ges. **36**, 463 (1903).

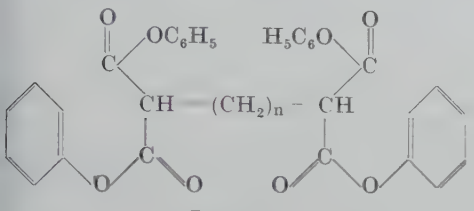
[2] *H. A. Campbell, W. L. Roberts, W. K. Smith* und *K. P. Link*, J. Biol. Chem. **136**, 47 (1940); **138**, 21 (1941).

[3] Bull. soc. chim. France **1949**, 749.

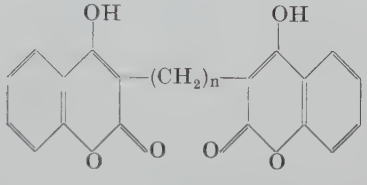
[4] *G. Urbain* und *C. Mentzer*, Bull. soc. chim. France **1944**, 171.

[5] Mh. Chem. **87**, 212 (1956).

arbeitet. Auf letzterer Beobachtung aufbauend gelang es nun, aus Propantetracarbonsäure-tetraphenylester I Dicumarol IV zu erhalten (60% d. Th). Damit ist gezeigt, daß eine solche Cyclisierung zweimal im gleichen Molekül ablaufen kann. Diese Möglichkeit gestattet die Synthese Homologer, wie die Beispiele Äthylen- und Propylen-3,3'-bis-(4-hydroxycumarine) (V und VI, 62 bzw. 86% d. Th.) zeigen. Von diesen Produkten haben bereits *C. Mentzer* und Mitarbeiter[6] V nach dem *Pauly-Lockemann*-Verfahren[7] synthetisiert.



I: n = 1
II: n = 2
III: n = 3



IV: n = 1
V: n = 2
VI: n = 3

Die vorliegende Arbeit wurde mit Unterstützung der *I. R. Geigy A.G.*, Basel, durchgeführt, für die wir danken.

Experimenteller Teil

1. *Propan-1,1,3,3-tetracarbonsäure-tetraphenylester I.*

3 g Propantetracarbonsäure und 5,5 g Phenol werden mit 5 ml $POCl_3$ 2 Stdn. auf 100° erhitzt. Nach dem Zersetzen mit H_2O versetzt man mit verd. Lauge und äthert das ölige Produkt aus. Der Ätherrückstand kristallisiert im Vakuumexsikkator und wird mit Äthanol-Methylcyclohexan (1:1) angerieben. Aus Cyclohexan, verd. Alkohol oder Petroläther Nadeln vom Schmp. 91°. Ausb. 2 g (45% d. Th.).

$C_{31}H_{24}O_8$. Ber. C 70,98, H 4,61. Gef. C 70,91, H 4,63.

2. *Dicumarol*[1] *IV.*

1,5 g I werden 1 Stde. auf 240° erhitzt, das bereits kristalline Rohprodukt mit wenig Alkohol angerieben und dann dieses aus Benzol oder Toluol gereinigt. Ausb. 0,8 g (60% d. Th.).

$C_{19}H_{12}O_6$. Ber. C 67,85, H 3,60. Gef. C 67,58, H 3,69.

3. *Butan-1,1,4,4-tetracarbonsäure-tetraphenylester II.*

5,6 g Butantetracarbonsäure werden mit 14 g Phenol und 14,4 g $POCl_3$ 2½ Stdn. auf 100° erhitzt. Nach analoger Aufarbeitung und Anreiben mit Alkohol verbleiben 11,5 g II (90% d. Th.). Aus Methylacetat, Eisessig, Chloroform oder Butanol Latten vom Schmp. 149°.

$C_{32}H_{26}O_8$. Ber. C 71,36, H 4,87. Gef. C 70,94, H 4,78.

---

[6] *C. Mentzer, P. Meunier, J. Lecocq* und *D. Billet*, Bull. soc. chim. France **1945**, 430.

[7] *H. Pauly* und *K. Lockemann*, Ber. dtsch. chem. Ges. **48**, 28 (1915).

4. *Äthylen-3,3'-bis-(4-hydroxy-cumarin)*[6] *V.*

1 g des Tetraesters II wird 30 Min. auf 270° erhitzt und das dunkle Rohprodukt in warmer 2 n NaOH gelöst. Nach dem Erkalten scheidet sich das Na-Salz in Nadeln ab. Das durch HCl in Freiheit gesetzte V kristallisiert aus Äthanol in Balken vom Schmp. 208°. Ausb. 0,4 g (62% d. Th.).

$C_{20}H_{14}O_6$. Ber. C 68,57, H 4,03. Gef. C 68,72, H 4,01.

5. *Pentan-1,1,5,5-tetracarbonsäure-tetraphenylester III.*

3,8 g Pentantetracarbonsäure werden mit 6,3 g Phenol und 9,4 g $POCl_3$ 2½ Stdn. auf 100° erhitzt. Nach der üblichen Art der Aufarbeitung verbleibt ein Öl, das beim Behandeln mit Alkohol kristallisiert. Ausb. 6,5 g (77% d. Th.). Kristalle aus Äthanol vom Schmp. 74—75°.

$C_{33}H_{28}O_8$. Ber. C 71,73, H 5,11. Gef. C 71,76, H 5,20.

6 *Propylen-3,3'-bis-(4-hydroxy-cumarin) VI*

2,5 g des Tetraesters III werden 2 Stdn. auf 300° erhitzt Die Aufarbeitung erfolgt analog wie unter 4 beschrieben. Ausb. 1,4 g (86% d. Th.). Aus Alkohol bzw. Eisessig Spieße vom Schmp. 254°.

$C_{21}H_{16}O_6$. Ber. C 69,22, H 4,43. Gef. C 69,01, H 4,57.

Das Dreistoffsystem Zirkonium—Silicium—Bor

Von

E. Parthé* und **J. T. Norton**

Aus dem Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, USA.

Mit 2 Abbildungen

(Eingegangen am 2. August 1960)

Das Dreistoffsystem Zr—Si—B wurde unter vorzugsweiser Benutzung von Röntgenmethoden untersucht und ein Schnitt des ternären Phasendiagramms bei 1400° C wurde aufgenommen. Als einzige ternäre Phase wurde diejenige beobachtet, über die *Nowotny* und Mitarbeiter früher berichtet hatten; sie entspricht der Formel $Zr_5(Si, B)_3$, besitzt D 8_8-Struktur und enthält etwa 5 Atom% Bor. Das System wird mit anderen Me—Si—B-Systemen verglichen, über die kürzlich berichtet wurde.

Einleitung

Das bestehende Interesse an neuen hochschmelzenden und zunderfesten Stoffen hat zum intensiven Studium vieler ternärer Systeme geführt, im besonderen zu dem der Systeme des Typs Me—Si—X, in dem Me ein Übergangsmetall der 4., 5. oder 6. Gruppe des Periodischen Systems der Elemente (PSE) und X ein Metalloid wie B, N oder O darstellt. Die erste systematisch studierte Gruppe waren die Me—Si—C-Systeme, deren Phasendiagramme nun ziemlich gut bekannt sind. Zu Beginn unserer Untersuchungen war noch keines der Me—Si—B-Systeme bekannt und es erschien uns von besonderem Interesse, das Zr—Si—B-System zu studieren. Kürzlich wurden jedoch die Phasendiagramme der ternären Systeme des Si und des B mit Vanadium[1], Tantal[1], Chrom[2], Molybdän[3]

---

* Gegenwärtige Anschrift: University of Pennsylvania, Philadelphia, USA.

[1] *H. Kudielka, H. Nowotny* und *G. Findeisen*, Mh. Chem. **88**, 1048 (1957).

[2] *H. Nowotny, E. Piegger, R. Kieffer* und *F. Benesovsky*, Mh. Chem. **89**, 611 (1958).

[3] *H. Nowotny, E. Dimakopoulou* und *H. Kudielka*, Mh. Chem. **88**, 180 (1957).

und Wolfram[3] veröffentlicht. Wir glauben, mit der Veröffentlichung der vorliegenden Studie die Basis für eine allgemeine Betrachtung der ternären Systeme dieses Typs zu erweitern.

Frühere Arbeiten

Die binären Systeme Zr—B und Zr—Si wurden durch verschiedene Autoren ziemlich vollständig untersucht, und ihre Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. *Das System Zr—B:* Es existieren drei binäre Phasen: ZrB_{12} mit UB_{12}-Struktur[4], ZrB_2 mit AlB_2-Struktur[5] und ZrB, das ein NaCl-Gitter besitzt[6]. Die Phasen ZrB und ZrB_{12} sind nur in bestimmten Temperaturbereichen stabil und es ist schwierig, sie in reinem Zustand zu erhalten. Im Schnitt des Diagramms bei 1400° C ist jedoch nur ZrB_2 stabil.

2. *Das System Zr—Si:* Die Strukturen dreier Zirkoniumsilicide sind bekannt: $ZrSi_2$ hat einen eigenen Strukturtyp[7], ZrSi besitzt FeB-Struktur[8] und Zr_2Si besitzt $CuAl_2$-Struktur[8, 9].

Es existieren zwei weitere Phasen, die sog. U_I-Phase bei etwa 40 Atom% Si und die sog. U_{II}-Phase bei etwa 44 Atom% Si, deren Strukturen noch unbestimmt sind. Die für U_I vorgeschlagene U_3Si_2-Struktur konnte nicht bestätigt werden[10].

Bemerkenswerterweise stabilisiert ein geringer Gehalt an Kohlenstoff eine Phase, die durch $Zr_5(Si, C)_3$ beschrieben werden kann und eine $D8_8$-Struktur besitzt; zur Stabilisierung dieser Phase sind nur etwa 0,3 Atom% C erforderlich. Es handelt sich dabei um eine echte ternäre Phase, die aber so nahe dem binären System liegt, daß man von sehr kohlenstoffarmen Materialien ausgehen muß, um die Zr_2Si-Phase des Zweistoffsystems beobachten zu können[10].

3. *Das System Si—B:* Vor kurzem wurde über zwei Siliciumboride berichtet: SiB_6 mit einer orthorhombischen Elementarzelle[11, 12] und SiB_4 mit einer rhomboedrischen Elementarzelle[13, 14]. Es könnten aber noch weitere Siliciumboride existieren; dieses System bedarf noch weiterer Untersuchungen.

[4] *B. Post* und *F. W. Glaser*, J. Metals **4**, 631 (1952).
[5] *J. T. Norton, H. Blumenthal* und *S. J. Sindeband*, Trans. AIME **185**, 749 (1949).
[6] *B. Post* und *F. W. Glaser*, J. Chem. Phys. **20**, 1050 (1952).
[7] *H. Schachner, H. Nowotny* und *H. Kudielka*, Mh. Chem. **85**, 1140 (1954).
[8] *H. Schachner, H. Nowotny* und *R. Machenschalk*, Mh. Chem. **84**, 677 (1953).
[9] *P. Pietrokowsky*, Acta Cryst. **7**, 435 (1954).
[10] *H. Nowotny, B. Lux* und *H. Kudielka*, Mh. Chem. **87**, 447 (1956).
[11] *C. F. Cline*, J. Electrochem. Soc. **106**, 322 (1959).
[12] *R. F. Adamsky*, Acta Cryst. **11**, 744 (1958).
[13] *C. F. Cline* und *D. E. Sands*, Nature [London] **185**, 456 (1960).
[14] *E. Colton*, J. Amer. Chem. Soc. **82**, 1002 (1960).

4. *Das System Zr—Si—B:* Eine begrenzte Studie des Zr—Si—B-Systems durch *H. Nowotny* und Mitarbeiter[10] zeigte, daß eine ternäre Phase der Zusammensetzung $Zr_5(Si, B)_3$ mit etwa 5 Atom% B existiert. Sie ist isomorph mit der durch Kohlenstoff stabilisierten Zr_5Si_3-Phase, die hexagonale $D8_8$-Struktur besitzt. Es wurde jedoch weder ihr Homogenitätsbereich festgelegt noch wurden ihre Gleichgewichtsbeziehungen zu anderen Phasen bestimmt. Nur ein begrenzter Teil des Diagrammes wurde untersucht.

Experimentelles Verfahren

Proben der binären und ternären Legierungen wurden durch Heißpressen der gemischten Pulver in Graphitformen hergestellt. Als Ausgangsmaterialien dienten gepulvertes Silicium von 99,7% Reinheit, Borpulver von 99% Reinheit und sehr reines Zirkoniumhydridpulver. Die Pulver wurden in einer Hartmetall-Kugelmühle gemischt und dann in die Form der Heißpresse gebracht. Die Temperatur in der Preßform wurde während der gewünschten Zeitspanne bei 1400° C gehalten, dann wurde die die Probe enthaltende Form in Öl abgeschreckt. Nachdem die Probe der Preßform entnommen worden war, wurde ihre durch Kohlenstoff verunreinigte Oberfläche abgeschliffen. Trotz dieses Verfahrens besaßen einige Proben einen geringen Kohlenstoffgehalt bis zu einem Maximum von etwa 1 Atom%.

Die Si—B-Proben zeigten keine Reaktion beim Pressen bei 1400° C. Da es nicht möglich war, die zur Bildung der Siliciumboride notwendige Temperatur zu erreichen, wurde der Bereich ZrB_2—Si—B des ternären Systems nicht untersucht.

Abb. 1 zeigt die 26 verschiedenen Zusammensetzungen der Proben, die zur Aufstellung der charakteristischen Merkmale des ternären Diagramms benutzt wurden. Wie die chemische Analyse der Proben zeigte, behielten diese ihre anfängliche Zusammensetzung bis auf geringfügige Verunreinigungen mit Kohlenstoff bei. Die Zustandsgebiete wurden mit Hilfe der in Tabelle 1 zusammengefaßten Ergebnisse der Röntgenbeugungsanalyse bestimmt.

Ergebnisse

Abb. 2 zeigt den Schnitt des ternären Diagramms Zr—Si—B. Unter Benutzung der verfügbaren Bildungswärmen konnte abgeschätzt werden, daß ZrB_2 eine sehr stabile Phase sein und im Gleichgewicht mit Silicium und allen Zirkoniumsiliciden existieren sollte. Die experimentellen Ergebnisse zeigen, daß dies tatsächlich der Fall ist. Es tritt nur eine einzige ternäre Phase, die oben erwähnte *Nowotny*-Phase $Zr_5(Si, B)_3$ auf, die nahe der Zr—Si-Seite des Dreistoffsystems liegt. Sie hat hexagonale $D8_8$-Struktur mit den Gitterkonstanten $a = 7{,}94$ Å und $c = 5{,}57$ Å. Ihr relativ schmaler Homogenitätsbereich liegt bei 5 Atom% Bor. Diese Phase existiert im

Gleichgewicht mit ZrB_2, ZrSi, U_I, U_{II} und Zr_2Si, nicht aber mit Zr. Die Untersuchung des Diagramms in der Umgebung dieser ternären Phase wird durch den Umstand erschwert, daß bei einem Gehalt der Legierung von nur 0,3 Atom% Kohlenstoff die ternäre Phase $Zr_5(Si, C)_3$ gebildet

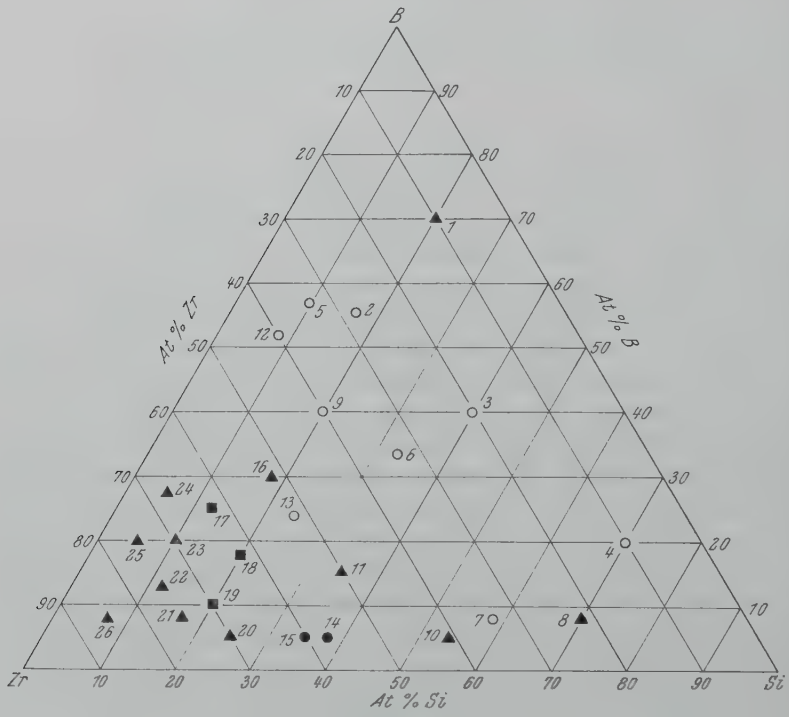


Abb. 1. Die 26 Proben in Zr—Si—B

● 1 Phase
○ 2 Phasen
▲ 3 Phasen
■ 4 Phasen, Verunreinigung mit Kohlenstoff, Anwesenheit von $Zr_5(Si,C)_3$

wird, die mit der borhaltigen ternären Phase isomorph ist und nahezu dieselben Gitterkonstanten ($a = 7{,}88$ Å und $c = 5{,}55$ Å) wie diese besitzt. Ferner steht die kohlenstoffhaltige Phase mit Zr im Gleichgewicht, was für die borhaltige Phase nicht zutrifft. Nur Proben mit sehr geringem Kohlenstoffgehalt geben die tatsächliche Situation wieder. Trotz dieser Schwierigkeiten konnten die Grenzen der Zwei- und Dreiphasenflächen eindeutig festgelegt werden. Die genauen Grenzen des Homogenitätsbereiches der $Zr_5(Si, B)_3$-Phase wurden nicht festgelegt, doch ist der Homogenitätsbereich sicher ziemlich schmal.

Proben, die aus reinem ZrB_2, Si und B hergestellt wurden, zeigten nach dem Heißpressen nur die Beugungslinien von ZrB_2 und Si und von amorphem Bor. Die Gitterkonstante des Si verkleinerte sich ein wenig

nach der Reaktion mit B von $5{,}42_8$ Å zu $5{,}41_4$ Å, was — wie *Nowotny*[3] angenommen hatte — eine geringe Löslichkeit von B in Si anzeigt. In der Zirkoniumecke des Diagramms wurde nur die hexagonale Form des Zr beobachtet. Bei Sättigung mit Bor stiegen die Gitterkonstanten dieser

Tabelle 1. Proben des ternären Systems

Probennummer	Zusammensetzung in Atomprozent Zr	Si	B	Ergebnis der Röntgenstrukturanalyse
1	10	20	70	ZrB_2 + Si + B (diffus)
2	28	16,5	55,5	ZrB_2 + Si
3	20	40	40	ZrB_2 + Si
4	10	70	20	Si + ZrB_2
5	33,3	10	56,7	ZrB_2 + $ZrSi_2$
6	33,3	33,3	33,3	ZrB_2 + $ZrSi_2$
7	33,3	58,3	8,4	$ZrSi_2$ + ZrB_2
8	22	70	8	$ZrSi_2$ + Si + ZrB_2
9	40	20	40	ZrB_2 + ZrSi
10	41	54	5	ZrSi + $ZrSi_2$ + ZrB_2
11	50	25	15	$Zr_5(Si, B)_3$ + ZrSi + ZrB_2
12	40	8	52	ZrB_2 + $Zr_5(Si, B)_3$
13	52	24	24	ZrB_2 + $Zr_5(Si, B)_3$
14	57	38	5	$Zr_5(Si, B)_3$
15	60	35	5	$Zr_5(Si, B)_3$
16	52	18	30	ZrB_2 + $Zr_5(Si, B)_3$ + Zr_2Si
17	62,5	12,5	25	ZrB_2 + Zr + Zr_2Si + $Zr_5(Si, C)_3$
18	62,5	20	17,5	ZrB_2 + Zr + Zr_2Si + $Zr_5(Si, C)_3$
19	70	20	10	ZrB_2 + Zr + Zr_2Si + $Zr_5(Si, C)_3$
20	70	25	5	ZrB_2 + Zr + Zr_2Si
21	75	17	8	ZrB_2 + Zr + Zr_2Si
22	75	12,5	12,5	ZrB_2 + Zr + Zr_2Si
23	70	10	20	ZrB_2 + Zr + Zr_2Si
24	68	5	27	ZrB_2 + Zr + Zr_2Si
25	75	5	20	ZrB_2 + Zr + Zr_2Si
26	85	7,5	7,5	ZrB_2 + Zr + Zr_2Si

Form von $a = 3{,}23_0$ Å und $c = 5{,}13_3$ Å auf $a = 3{,}25_4$ Å und $c = 5{,}20_6$ Å an, was wieder eine geringe Löslichkeit von B in Zr anzeigt.

Diskussion

Die wichtigsten Merkmale des Zr—Si—B-Systems sind die große Stabilität der binären Phase ZrB_2 in bezug auf die anderen Phasen und die Existenz von nur einer ternären Phase, welche als $Zr_5(Si, B)_3$ beschrieben und als feste Lösung von B in der hypothetischen binären Zr_5Si_3-Phase mit einem Borgehalt von etwa 5 Atom% angesehen werden kann. *Aronsson*[15] hat gezeigt, daß die Elementarzelle der $D8_8$-Struktur

[15] *B. Aronsson*, Acta Chem. Scand. **12**, 31 (1958).

zwei oktaedrische Löcher enthält, die im Falle des Zr_5Si_3 einen Radius von etwa 0,83 Å besitzen und in denen wahrscheinlich die Boratome untergebracht sind. Ein Vergleich mit anderen Me—Si—B-Systemen, über die *Kieffer* und *Benesovsky*[16] zusammenfassend berichtet haben, zeigt, daß der zur Stabilisierung der *Nowotny*-Phase notwendige Borgehalt von

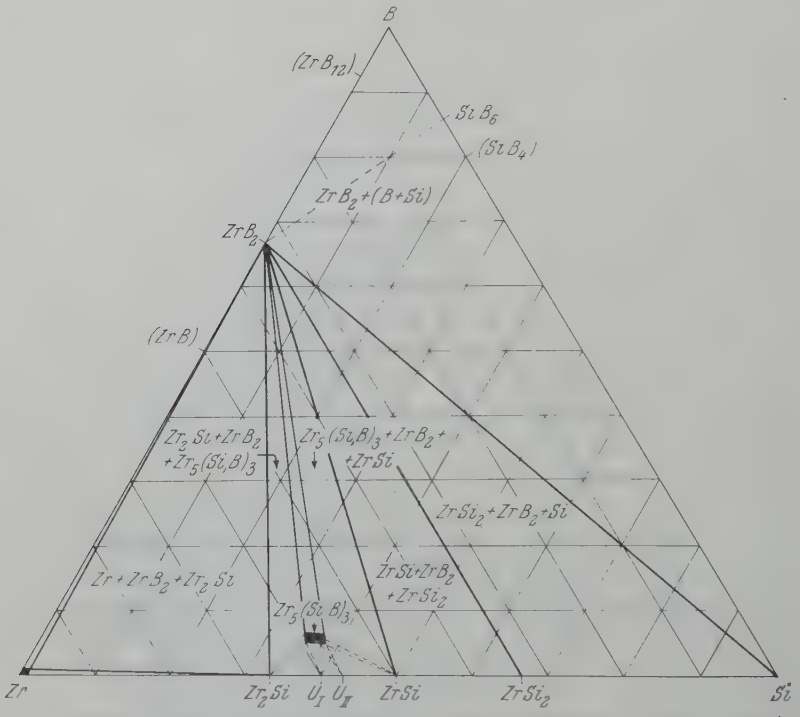


Abb. 2. Querschnitt durch Zr—Si—B bei 1400° C. Die kleine Liquidusregion bei der Si-Ecke wurde in dem ternären Schnitt nicht aufgenommen

System zu System variiert. Der notwendige Borgehalt scheint anzusteigen, wenn das Metall im Me—Si—B-System durch Metalle ersetzt wird, die im PSE in derselben Gruppe, aber unter ihm bzw. in derselben Horizontalreihe, aber rechts von ihm stehen. Dies läßt es möglich erscheinen, den Zusammensetzungsbereich, in dem diese Phase stabil ist, von einer Art Elektronenkonzentrations-Regel aus zu betrachten. Dies konnte im Falle der durch Kohlenstoff stabilisierten *Nowotny*-Phasen auch tatsächlich erfolgreich durchgeführt werden[17]; für die durch Bor stabilisierten *Nowotny*-Phasen sind jedoch zur Zeit nicht genügend genaue Daten

[16] *R. Kieffer* und *F. Benesovsky*, Powder Metallurgy **1**, 145 (1958). Das dort wiedergegebene Zr—Si—B-Diagramm besitzt nur vorläufigen Charakter und ist durch das hier veröffentlichte zu ersetzen.

[17] *E. Parthé*, Powder Met. Bull. **8**, 23 (1957).

verfügbar. Folgt man den an Hand der kohlenstoff-stabilisierten *Nowotny*-Phasen entwickelten Gedankengängen, so sollte mit Mo oder W keine borstabilisierte Phase gebildet werden können. In diesen beiden Fällen sind zur Stabilisierung mehr Boratome notwendig als in den oktaedrischen Lücken der D 8_8-Struktur untergebracht werden können.

Außer den *Nowotny*-Phasen, die ternäre Legierungen vom Zwischengittertyp sind, existieren in den Me—Si—B-Systemen die sog. T 2-Phasen mit Cr_5B_3-Struktur. Diese sind ternäre Legierungen vom Substitutionstyp. Die Änderung der Zusammensetzung dieser Phasen wurde bereits von *Nowotny* diskutiert[1]. Diese Phase wurde nicht im Zr—Si—B-System beobachtet. Entsprechend den bisherigen Erfahrungen würde man diese T 2-Phase in der Nähe der Zr—Si-Seite erwarten und es sollte nicht überraschen, wenn die zwei noch unaufgeklärten Phasen U_I und U_{II} Ähnlichkeiten mit der diskutierten T 2-Phase zeigen sollten.

Die mechanischen Eigenschaften und die Zunderfestigkeit der ternären Legierungen des Zr—Si—B-Systems wurden nicht untersucht. Es ist jedoch kaum zu erwarten, daß die ternären Legierungen wesentlich andere Eigenschaften besitzen als die eingehend untersuchten binären Silicide und Boride, da die einzige ternäre Phase so nahe am Zweistoffsystem liegt. Während man bei den ternären Legierungen des Zirkoniums kaum hoffen darf, daß sie bessere Eigenschaften als die binären Legierungen besitzen, dürften sich die Me—Si—B-Systeme der Metalle der 5. und 6. Nebengruppe des PSE als interessanter erweisen, weil bei ihnen die stabilen ternären Phasen weiter entfernt von den binären Grenzen des Systems sind.

Diese Untersuchungen wurden durch die Atomic Energy Commission (Kontrakt Nr. AT [30-1]-981) gefördert. Die Autoren danken auch an dieser Stelle für diese Unterstützung. Ebenso danken sie Herrn *Warren Holbrook* für dessen Beiträge zum experimentellen Teil dieser Arbeit.

Über die Darstellung von Derivaten des 3-Amino-8-hydroxy-chinazolons-(4)

Von

F. Dallacker, D. Hollinger und **Maria Lipp**

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Aachen

(Eingegangen am 12. September 1960)

3-Hydroxy- und 3-Methoxy-anthranilsäure werden verestert, die Ester acyliert und die entstehenden Acylaminoester mit Hydrazin in 2-substituierte 8-Hydroxy- bzw. 8-Methoxy-3-amino-chinazolone-(4) übergeführt. Durch Umsetzung von Alkyl- und Acylisothiocyanaten mit Aminochinazolonen wurden neue Thioharnstoffe erhalten.

A. Derivate der 3-Hydroxy-anthranilsäure

Die 3-Hydroxy-anthranilsäure, die als Stoffwechselzwischenprodukt beim Übergang von Tryptophan zum Nicotinsäureamid[1] von Bedeutung[2] ist, wobei der Stickstoff der Aminogruppe zum Heteroatom des Pyridinrings wird, wie Untersuchungen von *C. Yanofsky* und *D. M. Bonner*[3] mit ^{15}N zeigten, verdient auch auf Grund ihrer tuberculostatischen[4] und carcinogenen[5] Wirkung Beachtung. Ihre Darstellung wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen untersucht und in der Literatur beschrie-

[1] *W. A. Krehl, L. J. Teply, P. S. Sarma* und *C. A. Elvehjem*, Science [New York] [2] **101**, 489 (1945).

[2] *H. K. Mitchell, J. F. Nyc* und *R. D. Owen*, J. Biol. Chem. **175**, 433 (1948). *P. W. Albert, B. T. Scheer* und *H. J. Deuel*, ebenda **175**, 479 (1948). *C. Heidelberger, M. E. Gullberg* und *S. Lepowsky*, ebenda **175**, 471 (1948). *C. Heidelberger, E. P. Abraham* und *S. Lepowsky*, ebenda **176**, 1461 (1948). *A. Butenandt, G. Schulz* und *G. Hanser*, Z. physiol. Chem. **295**, 404 (1953).

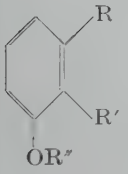
[3] *C. Yanofsky* und *D. M. Bonner*, J. Biol. Chem. **190**, 211 (1951).

[4] *B. Perissinotto* und *C. A. Benassi*, Boll. soc. ital. biol. sper. **28**, 228 (1952).

[5] *H. Dannenberg*, Dtsch. med. Wschr. **83**, 1728 (1958).

ben[6]. Wir benutzten zur Synthese der 3-Hydroxy-anthranilsäure das von *B. Hegedüs*[6] entwickelte Verfahren. Dabei gingen wir von der m-Aminobenzoesäure aus, acetylierten, nitrierten, trennten, da hierdurch isomere Verbindungen erhalten wurden, das 2-Nitro- vom 5-Nitroderivat durch Umkristallisieren aus Eisessig und führten den Acetaminosubstituenten durch Erhitzen mit KOH in die Hydroxylgruppe über. Während *B. Hegedüs* die Reduktion der 3-Hydroxy-2-nitro-benzoesäure im salzsauren Medium durch Wasserstoff und Palladiumkohle bewirkte, erhielten wir unter Verwendung von Wasserstoff und *Raney*-Ni in Eisessig die 3-Hydroxy-anthranilsäure in 80—90% Ausbeute. Da die Darstellung des 3-Hydroxy-anthranilsäureesters nur mit Methanol-HCl und auch dann nur durch Einleiten des Gases in die siedende Suspension der Säure in 50—60% Ausbeute erfolgte, versuchten wir die Ausbeute an Aminoester dadurch zu verbessern, daß wir zunächst die 3-Hydroxy-2-nitro-benzoesäure in den Methylester Ia überführten und diesen anschließend mit H_2 und *Raney*-Ni reduzierten. Der Aminoester Ib wurde aus Benzol-Cyclohexan als glänzende Blättchen vom Schmp. 98° isoliert (93° nach *L. Musajo* u. a.[7]).

Aus dem 3-Hydroxy-anthranilsäuremethylester ließen sen sich folgende Verbindungen darstellen:



I

Ia: R = CO_2CH_3, R′ = NO_2, R″ = H
b: R = CO_2CH_3, R′ = NH_2, R″ = H
c: R = $CO \cdot NH \cdot NH_2$, R′ = NH_2, R″ = H
d: R = $CO \cdot NH_2$, R′ = NH_2, R″ = H
e: R = CO_2CH_3, R′ = $NH \cdot CO \cdot CH_3$, R″ = H
f: R = CO_2CH_3, R′ = $NH \cdot CO \cdot CH_3$, R″ = $CO \cdot CH_3$
g: R = CO_2CH_3, R′ = $NH \cdot CO \cdot (CH_2)_4 \cdot CH_3$, R″ = H
h: R = CO_2CH_3, R′ = $NH \cdot CO—C_6H_5$, R″ = H
i: R = CO_2CH_3, R′ = NH_2, R″ = $CO—C_6H_5$
j: R = CO_2CH_3, R′ = $NH \cdot CO—C_6H_4—Cl$ (p), R″ = H
k: R = CO_2CH_3, R′ = $NH \cdot CO \cdot CH_2—C_6H_5$, R″ = H
l: R = CO_2CH_3, R′ = $NH \cdot CO \cdot CH_2—C_6H_4—Cl$ (p), R″ = H
m: R = CO_2CH_3, R′ = $NH \cdot CO \cdot CH[C_6H_4—Cl\ (p)]_2$, R″ = H
n: R = CO_2CH_3, R′ = $NH \cdot CO \cdot (CH_2)_3—C_6H_5$, R″ = H

o: R = CO_2CH_3, R′ = $NH \cdot CO—$, R″ = H,

p: R = CO_2CH_3, R′ = $NH \cdot CO—C_6H_4—Cl$ (p), R″ = $CO \cdot CH_3$

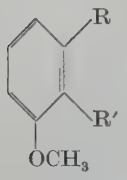
[6] *J. F. Nyc* und *H. K. Mitchell*, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 1847 (1948). *A. Spada* und *E. Gravioli*, Boll. sci. facoltà ind. Bologna **8**, 101 (1950); Chem. Abstr. **45**, 7982 (1951). *C. Mentzer*, *D. Molho* und *Y. Berquer*, Bull. soc. chim. France **1950**, 782. *B. Hegedüs*, Helv. Chim. Acta **34**, 611 (1951). *C. Sannié* und *H. Lapin*, Bull. soc. chim. France **1952**, 369. *E. Boyland* und *P. Sims*, J. Chem. Soc. [London] **1954**, 980. *R. N. Iyer*, *N. Anand* und *M. L. Dhar*, J. Scient. indust. Res. **15 B**, 1 (1956).

[7] *L. Musajo*, *A. Spada* und *D. Coppini*, J. Biol. Chem. **196**, 185 (1952).

Der Versuch, den 3-Hydroxy-anthranilsäuremethylester (Ib) zu benzoylieren, führte zu einem Gemisch aus ca. 15% Benzamido- (Ih) und ca. 54% Benzoyloxy-ester Ii.

B. Abkömmlinge der 3-Methoxy-anthranilsäure

Die Darstellung des 3-Methoxy-anthranilsäuremethylesters (IIb) ließ sich durch Methylierung der 3-Hydroxy-2-nitro-benzoesäure mit Dimethylsulfat, Veresterung mit Methanol/HCl und Reduktion mit H_2 in Gegenwart von *Raney*-Ni verwirklichen. Dieser Ester diente als Ausgangsverbindung zu folgenden Substanzen:



II

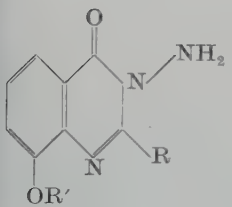
IIa: R = CO_2CH_3, R′ = NO_2
b: R = CO_2CH_3, R′ = NH_2
c: R = $CO \cdot NH \cdot NH_2$, R′ = NH_2
d: R = $CO \cdot NH_2$, R′ = NH_2
e: R = CO_2CH_3, R′ = $NH \cdot CHO$
f: R = CO_2CH_3, R′ = $NH \cdot CO \cdot CH_3$
g: R = CO_2CH_3, R′ = $NH \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO_2CH_3$
h: R = CO_2CH_3, R′ = $NH \cdot CO—C_6H_5$
i: R = CO_2CH_3, R′ = $NH \cdot CO—C_6H_4—Cl$ (p)
j: R = CO_2CH_3, R′ = $NH \cdot CO \cdot CH_2—C_6H_5$
k: R = CO_2CH_3, R′ = $NH \cdot CO \cdot CH_2—C_6H_4—Cl$ (p)
l: R = CO_2CH_3, R′ = $NH \cdot CO \cdot CH[C_6H_4—Cl\ (p)]_2$
m: R = CO_2CH_3, R′ = $NH \cdot CO \cdot (CH_2)_3—C_6H_5$
n: R = CO_2CH_3, R′ = $NH \cdot CO \cdot CH{:}CH$—
o: R = CO_2CH_3, R′ = $NH \cdot CO \cdot CH{:}CH$—
p: R = CO_2CH_3, R′ = $NH \cdot CO$—

C. Synthesen von 8-Hydroxy- und 8-Methoxy-chinazolonen-(4)

Die acylierten Aminoester Ie—p und IIe—p wurden zur Aminochinazolonbildung[8] mit 100proz. Hydrazinhydrat in Isopropylalkohol erhitzt. Der 3-Hydroxy-2-acetamino- (Ie) und der 3-Acetoxy-2-acetaminobenzoesäuremethylester (If) ergaben bei der Behandlung dasselbe Aminochinazolon IIIa. Es findet also durch Hydrazin eine Spaltung der Acetoxy-

[8] *F. Dallacker*, Mh. Chem. **90**, 846 (1959).

gruppe statt. Bemerkenswerterweise trat bei der Einwirkung von Hydrazinhydrat auf die 3-Hydroxy-aroylamino-benzoesäureester Ih, Ij, Im und Ip keine Chinazolonbildung ein, statt dessen konnten das 3-Hydroxyanthranilsäurehydrazid (Ic) und das entsprechende Aroylhydrazid isoliert werden. Dagegen ließen sich Aralkyl-acylaminoester mit Hydrazin in guter Ausbeute zu Aminochinazolonen umsetzen. Als Ursache für diese Erscheinung glaubten wir zunächst eine sterische Behinderung des Ringschlusses annehmen zu müssen, da aber im Gegensatz hierzu die entsprechend substituierten 3-Methoxy-2-aroylamino-benzoesäureester ohne Hydrazinolyse des Aroylrestes die 2-Aryl-3-amino-chinazolone-(4) ergaben, konnte diese Reaktion nur auf den Einfluß der phenolischen Hydroxylgruppe zurückgeführt werden. α,β-Ungesättigte 2-Acylaminobenzoesäureester, wie z. B. IIn und IIo, lieferten selbst nach mehrstündiger Behandlung mit Hydrazinhydrat nur Polymerisate, aus denen wir keine Aminochinazolone isolieren konnten.



III

IIIa: R = CH_3, R′ = H
b: R = $CH_3 \cdot (CH_2)_4$, R′ = H
c: R = C_6H_5—CH_2, R′ = H
d: R = (p) Cl—C_6H_4—CH_2, R′ = H
e: R = C_6H_5—$(CH_2)_3$, R′ = H
f: R = H, R′ = CH_3
g: R = CH_3, R′ = CH_3
h: R = C_6H_5, R′ = CH_3
i: R = (p) Cl—C_6H_5, R′ = CH_3
j: R = C_6H_5—CH_2, R′ = CH_3
k: R = (p) Cl—C_6H_4—CH_2, R′ = CH_3
l: R = C_6H_5—$(CH_2)_3$, R′ = CH_3
m: R = $NH_2 \cdot NH \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CH_2$, R′ = CH_3

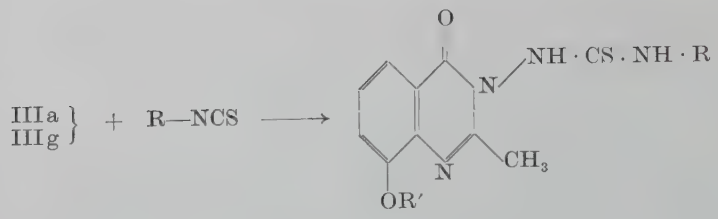
D. Thioharnstoffe

Die N-ständige Aminogruppe der Aminochinazolone zeigte, wie frühere Versuche zeigten[8, 9], gegenüber Aldehyden und Ketonen sowie gegenüber Acylierungsmitteln ein chemisches Verhalten, das durchaus dem der aliphatischen Amine entsprach. Es schien uns daher von Interesse festzustellen, ob auch Isothiocyanate und Acyl-isothiocyanate[10] unter Bildung von disubstituierten Thioharnstoffen addiert werden. Bei diesen Versuchen stellten wir fest, daß, wie nicht anders zu erwarten war, sich die Acyl-isothiocyanate besonders leicht anlagern.

---

[9] *M. Lipp, F. Dallacker* und *R. Schaffranek*, Chem. Ber. **91**, 2247 (1958); *F. Dallacker, F. Gohlke* und *M. Lipp*, Mh. Chem. **91**, 1103 (1960); *F. Dallacker, E. Meunier, J. Limpens* und *M. Lipp*, Mh. Chem. **91**, 1077 (1960).

[10] *M. Lipp, F. Dallacker* und *U. Koenen*, Chem. Ber. **91**, 1660 (1958).



IV

IVa: $R = CH_3$, $R' = H$
b: $R = CH_2{:}CH \cdot CH_2$, $R' = H$
c: $R = CH_3$, $R' = CH_3$
d: $R = CH_2{:}CH \cdot CH_2$, $R' = CH_3$
e: $R = CH_3 \cdot (CH_2)_7 \cdot CO$, $R' = CH_3$
f: $R = CH_3 \cdot (CH_2)_2 \cdot CH{:}CH \cdot CO$, $R' = CH_3$
g: $R = CH_3 \cdot (CH_2)_5 \cdot CH{:}CH \cdot CO$, $R' = CH_3$
h: $R = CH_3 \cdot (CH_2)_2 \cdot CH(CH_3) \cdot CH{:}CH \cdot CO$, $R' = CH_3$
i: $R = CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH(C_2H_5) \cdot CH{:}CH \cdot CO$, $R' = CH_3$

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

3-Hydroxy-2-nitro-benzoesäuremethylester (Ia): In eine Lösung von 100 g 2-Nitro-3-hydroxy-benzoesäure[6], die sich in einem 1-l-Dreihalskolben (mit einem Einleitungsrohr, Rückflußkühler und Rührer) befindet, leitet man bis zur Sättigung (ca. 4 Stdn.) HCl ein, erhitzt 2 Stdn. auf dem Wasserbad unter Rückfluß, setzt ca. 5 g A-Kohle zu, erhitzt erneut einige Min., filtriert und engt die Lösung im Vak. ein. Den getrockneten Rückstand nimmt man in heißem Benzol auf, filtriert und setzt der siedenden Lösung durch den Rückflußkühler bis zur beginnenden Trübung Cyclohexan zu. Beim Erkalten tritt Kristallisation des Esters vom Schmp. 114° in 87proz. Ausb. ein.

3-Hydroxy-anthranilsäuremethylester (Ib): a) Ca. 5 Stdn. leitet man in eine intensiv gerührte und zum Sieden erhitzte Suspension von 50 g 3-Hydroxy-anthranilsäure[6] in Methanol HCl ein, engt bis zur beginnenden Kristallisation ein, stellt in den Eiskasten, sammelt die ausgefallenen Kristalle auf der Nutsche, wäscht sie mit Äther und trocknet sie. Das so erhaltene Ester-Hydrochlorid löst man unter Erwärmen in 1 l H_2O, setzt einen Überschuß an gesättigter $KHCO_3$-Lösung zu und filtriert den beim Erkalten auskristallisierenden Ester ab. Aus Benzol-Cyclohexan wird der Ester in 66proz. Ausb. in Form glänzender Blättchen vom Schmp. 97—98° erhalten. — b) Man löst 100 g Nitroester Ia in 500 ccm Eisessig, gibt die Lösung in einen 1-l-Fünfhalskolben (Rührer, Thermometer, Rückflußkühler, Einleitungsrohr und, zur Erzeugung eines geringen Wasserstoffüberdrucks, mit Raschigringen gefüllter Aufsatz) und leitet nach Zugabe von ca. 35 g *Raney*-Ni 8—10 Stdn. einen kräftigen Wasserstoffstrom durch. Hierbei steigt die Innentemp. langsam an; man hält durch äußere Kühlung auf maximal 40°. Nach 8—10 Stdn. filtriert man, destilliert unter vermindertem Druck den Eisessig möglichst weit ab,

gießt den noch flüssigen Rückstand auf ca. 1 kg Eis, filtriert, wäscht mit H_2O und kristallisiert aus heißem Wasser unter Zusatz von A-Kohle, dann 1mal aus Benzol-Cyclohexan um. 87proz. Ausb. (Ib).

$C_8H_9NO_3$. Ber. C 57,48, H 5,43. Gef. C 57,34, H 5,18.

Hydrazid Ic: Eine Lösung von 20 g Aminoester Ib, 50 ccm Isopropylalkohol und 20 ccm 100proz. Hydrazinhydrat wird auf dem Wasserbad 7 bis 8 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die aus der erkalteten Lösung ausgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert, die Mutterlauge eingeengt und das gesamte Rohprodukt 2mal aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 228—229°, Ausb. 88% d. Th.

$C_7H_9N_3O_2$. Ber. C 50,30, H 5,43. Gef. C 50,32, H 5,30.

Amid Id: 6 g Hydrazid Ic werden durch Umrühren in 2 l Methanol suspendiert, die Suspension nach Zugabe von 30 g *Raney*-Ni 9 Stdn. unter Rückfluß erhitzt; anschließend filtriert man vom Katalysator ab und dampft unter vermindertem Druck ein. Mit ca. 50 ccm Essigester extrahiert man den Rückstand in der Siedehitze und fällt das Amid[11] durch Zugabe von Cyclohexan. Farblose Kristalle, Schmp. 156°, Ausb. 40% d. Th.

$C_7H_8N_2O_2$. Ber. C 55,28, H 5,30. Gef. C 55,31, H 5,21.

3-Hydroxy-2-acetamino-benzoesäuremethylester (Ie) und *3-Acetoxy-2-acetamino-benzoesäuremethylester* (If): Eine siedende Lösung von 10 g Aminoester Ib in 50 ccm Eisessig versetzt man vorsichtig mit 6 ccm Acetanhydrid, erhitzt weitere 5 Min. am Rückflußkühler, engt auf dem Wasserbad im Vak. auf ca. 20 ccm ein. Den noch flüssigen Rückstand gießt man auf Eis, saugt das erstarrende Produkt ab, wäscht es mit Wasser und trocknet über P_2O_5 im Vakuumexsiccator. Durch Umkristallisieren aus Cyclohexan erhält man 11,3 g (90% d. Th.) farbloser Kristalle (Ie) vom Schmp. 96—97°.

$C_{10}H_{11}NO_4$. Ber. C 57,41, H 5,30. Gef. C 57,28, H 5,24.

If: Unter Rühren gibt man zu einer Lösung von 4 g Aminoester Ib 20 g Dioxan und 5,0 g N-Methylmorpholin, 4,2 g Acetylchlorid, gelöst in 5 ccm Dioxan, läßt das Gemisch einige Stdn. bei Raumtemp. stehen, filtriert vom abgeschiedenen Hydrochlorid ab, engt das Filtrat im Vak. ein und versetzt den braunen Rückstand mit einigen ccm H_2O. Die erstarrende Substanz wird abgesaugt, mit NaOH und anschließend mit Wasser gewaschen. Aus Cyclohexan farblose Kristalle, Schmp. 151—152°, Ausb. 49% d. Th.

$C_{12}H_{13}NO_5$. Ber. C 57,40, H 5,22, CH_3CO 34,27.
Gef. C 57,15, H 4,93, CH_3CO 33,95.

3-Hydroxy-2-benzamino-benzoesäuremethylester (Ih) und *3-Benzoyloxy-anthranilsäuremethylester* (Ii): Zu einer Lösung von 15 g Aminoester Ib, 60 ccm Dioxan und 12,2 g N-Methylmorpholin gibt man tropfenweise 13 g Benzoylchlorid, gelöst in 20 ccm Dioxan, filtriert nach mehrstdg. Stehen bei Raumtemp. ab, dampft im Vak. ein und behandelt den pulverisierten Rückstand unter Rühren mit einer Lösung von 4 g KOH und 400 ccm Wasser,

---

[11] *F. D'Angeli, R. E. Koski* und *L. Henderson*, J. Biol. Chem. **214**, 781 (1955); Chem. Abstr. **49**, 11051d (1955).

filtriert ab, wäscht den Filterrückstand mit Wasser alkalifrei, trocknet ihn bei 80° und kristallisiert ihn aus Methanol um. Ausb. 15%, farblose Blättchen (Ii) vom Schmp. 129—130°.

$C_{15}H_{13}NO_4$. Ber. C 66,43, H 4,83. Gef. C 66,03, H 4,90.

Ih: Das gelbe Filtrat von Ii säuert man möglichst schnell mit verd. Essigsäure an, wobei der Kolbeninhalt zu einem Kristallbrei erstarrt, der abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus der 10- bis 20fachen Menge Methanol umkristallisiert werden kann. Leuchtend gelbe Kristalle vom Schmp. 109—110°, Ausb. 54% d. Th.

$C_{15}H_{13}NO_4$. Ber. C 66,43, H 4,83. Gef. C 66,30, H 4,87.

2-Nitro-3-methoxy-benzoesäuremethylester (IIa): Unter starkem Rühren läßt man zu einer Lösung von 85 g 2-Nitro-3-hydroxy-benzoesäure[6] 124 g NaOH und 55 ccm H_2O, die sich einem 1-l-Dreihalskolben (Rührer, Rückflußkühler und Thermometer) befindet, 390 g Dimethylsulfat tropfen, wobei die Innentemp. 70° nicht überschreiten soll. Dann erhitzt man 2 Stdn. unter Rückfluß, läßt erkalten, saugt den Niederschlag ab, trocknet ihn über P_2O_5 im Vakuumexsiccator, suspendiert das Säure-Ester-Gemisch in 1,5 l Methanol und leitet unter intensivem Rühren bis zur Bildung einer klaren Lösung (ca. 5 Stdn.) HCl ein. Zur Vervollständigung der Veresterung erhitzt man noch 30 Min. unter Rückfluß, engt auf 500 ccm ein, läßt erkalten, filtriert und kristallisiert aus Eisessig um. Ausb. 84% d. Th., Schmp. 140—141°.

3-Methoxy-anthranilsäuremethylester (IIb): Man reduziert, wie bei Ib beschrieben, 100 g Nitroester IIa in 1000 ccm Eisessig mit 20 g *Raney*-Ni und Wasserstoff. Nach 8 Stdn. erhitzt man noch 12 Stdn. unter weiterem Einleiten von H_2 auf 80°, filtriert den Katalysator ab und engt im Vak. möglichst weit ein. Den grünen Rückstand extrahiert man mehrmals mit je 200 ccm Äther, destilliert den Äther ab und destilliert den Ester unter vermindertem Druck. Durch Umkristallisieren aus Diisopropyläther erhält man farblose Kristalle vom Schmp. 47—48°; $Sdp._2$ 115—117°, 94proz. Ausb.

$C_9H_{11}NO_3$. Ber. C 59,66, H 6,13. Gef. C 60,02, H 5,82.

Hydrazid IIc: Wie bei Ic beschrieben aus dem Aminoester IIb und Hydrazinhydrat. Aus Isopropylalkohol (unter Zusatz einiger ccm Hydrazinhydrat) farblose Kristalle, Schmp. 148—149°, Ausb. 78%.

$C_8H_{11}N_3O_2$. Ber. C 53,02, H 6,13. Gef. C 52,97, H 6,21.

Amid IId: Wurde analog Id aus dem Hydrazid IIc dargestellt. Aus Benzol farblose Kristalle, Schmp. 141—142°, Ausb. 72%.

$C_8H_{10}N_2O_2$. Ber. C 57,81, H 6,07. Gef. C 57,65, H 5,94.

3-Methoxy-2-formamino-benzoesäuremethylester (IIe): 10 g Aminoester IIb und 75 ccm ca. 95proz. Ameisensäure erhitzt man 5 Min. unter Rückfluß, destilliert im Vak. die Ameisensäure ab, nimmt den Rückstand in 80 ccm Diisopropyläther auf und stellt zur Kristallisation in den Eiskasten. Die Kristalle werden mit Äther gewaschen und getrocknet. Ausb. 45% d. Th., Schmp. 107—108°.

$C_{10}H_{11}NO_4$. Ber. C 57,45, H 5,30. Gef. C 57,50, H 5,30.

3-Methoxy-2-acetamino-benzoesäuremethylester (IIf): Aus IIb analog der Darstellung von Ie. Aus Cyclohexan farblose Kristalle, Schmp. 117—118°, Ausb. 90% d. Th.

$C_{11}H_{13}NO_4$. Ber. C 59,19, H 5,87. Gef. C 58,88, H 5,59.

3-Hydroxy-2-acylamino-benzoesäuremethylester (Ig, j, k, l, m, n und o) und *3-Methoxy-2-acylamino-benzoesäuremethylester* (IIg, h, i, j, k, l, m und o): 10 g Aminoester Ib bzw. 10,8 g Aminoester IIb werden in 50 ccm Dioxan und 12,1 g N-Methylmorpholin gelöst, mit der äquimolaren Menge Säurechlorid versetzt, nach mehrstdg. Stehen bei Raumtemp. vom N-Methylmorpholin-hydrochlorid abfiltriert, das Filtrat bis zur beginnenden Kristallisation im Vak. eingeengt und umkristallisiert. Man wäscht das Hydrochlorid mit Wasser aus und erhält als Rückstand eventuell noch Acylaminoester. Die Verbindungen Ig, Ik, In, IIj und IIm wurden nicht isoliert, sondern in Lösung weiterverarbeitet.

Nr.	Umkrist. aus*	Schmp. °C	Ausb. % d. Th.	Summenformel	% C	% H
Ij	M	123—124	82	$C_{15}H_{12}ClNO_4$	Ber. 58,93	3,96
					Gef. 58,67	3,81
I	IP	109—110	56	$C_{16}H_{14}ClNO_4$	Ber. 60,10	4,41
					Gef. 60,02	4,42
m	IP	128—130	58	$C_{22}H_{17}Cl_2NO_4$	Ber. 61,41	3,98
					Gef. 61,52	4,08
o	E/W	130—132	55	$C_{14}H_{12}N_2O_4$	Ber. 61,75	4,44
					Gef. 61,69	4,35
IIg	T	97—99	71	$C_{14}H_{17}NO_6$	Ber. 56,94	5,80
					Gef. 56,80	5,69
h	IP	105—106	63	$C_{16}H_{15}NO_4$	Ber. 67,36	5,30
					Gef. 66,94	5,39
i	IP	119—120	96	$C_{16}H_{14}ClNO_4$	Ber. 60,10	4,41
					Gef. 60,09	4,59
k	C	134—135	33	$C_{17}H_{16}ClNO_4$	Ber. 61,18	4,83
					Gef. 60,88	4,85
l	M	172—173	50	$C_{23}H_{19}Cl_2NO_4$	Ber. 62,18	4,31
					Gef. 61,81	4,27
n	B/C	112—113	67	$C_{16}H_{15}NO_5$	Ber. 63,78	5,02
					Gef. 63,34	4,90
o	B	145—146	97	$C_{16}H_{15}NO_4S$	Ber. 60,56	4,76
					Gef. 60,10	4,57

* Lösungsmittel: B = Benzol, C = Cyclohexan, D = Dioxan, DMF = Dimethylformamid E = Eisessig, IP = Isopropylalkohol, M = Methanol, T = Toluol, W = Wasser

3-Acetoxy-2-[(p)chlor-benzamino]-benzoesäuremethylester (Ip): Zu 5 g Ester Ij, gelöst in 23 ccm Dioxan und 6 g N-Methylmorpholin, läßt man unter Rühren 1,3 g Acetylchlorid in 2 ccm Dioxan tropfen, filtriert nach mehrstdg. Stehen vom Hydrochlorid ab und kristallisiert das aus dem Filtrat erhaltene Produkt 1mal aus Methanol und 1mal aus viel Cyclohexan um. Ausb. 83% d. Th., Schmp. 157—158.

$C_{17}H_{14}ClNO_5$. Ber. C 58,71, H 4,06. Gef. C 58,64, H 3,96.

3-Methoxy-2-nicotinoylamino-benzoesäuremethylester (IIp): Zu einer methanol. Lösung (50 ccm) von 2 g Ester Io gibt man einen 10fachen Überschuß an CH_2N_2 (gelöst in Äther). Nach mehrstdg. Stehen destilliert man das Lösungsmittel ab, nimmt den erstarrenden Rückstand in 30 ccm Isopropylalkohol auf und verarbeite ihn weiter zum Aminochinazolon.

2-substituierte 3-Amino-8-hydroxy- und *3-Amino-8-methoxy-chinazolone-(4)* (IIIa—e bzw. IIIf—m): 0,01 Mol Acylaminoester, 0,1 Mol ca. 100proz. Hydrazinhydrat und 100 ccm Isopropylalkohol werden mit einigen ccm Pyridin mehrere Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die erkaltete Lösung wird bis zur beginnenden Kristallisation unter vermindertem Druck eingeengt. Vielfach tritt schon in der Siedehitze Kristallisation ein, so z. B. verfestigt sich der Kolbeninhalt bei der Behandlung des 3-Hydroxy-acetaminoesters Ie mit Hydrazin bereits nach wenigen Min. Das Aminochinazolon wird abgesaugt, mit H_2O gewaschen, getrocknet und umkristallisiert. Durch weiteres Einengen der Filtrate fallen noch geringe Mengen Aminochinazolon an. Sie sind farblos und kristallisieren gut.

Nr.	Umkrist. aus	Schmp. °C	Ausb. % d. Th.	Summenformel	% C	% H
IIIa	D/W	257	89	$C_9H_9N_3O_2$	Ber. 56,54	4,75
					Gef. 56,46	4,82
b	IP/W	124—125	43	$C_{13}H_{17}N_3O_2$	Ber. 63,14	6,93
					Gef. 63,12	6,85
c	M	164—165	40	$C_{15}H_{13}N_3O_2$	Ber. 67,36	4,90
					Gef. 67,03	4,82
d	IP	184—185	58	$C_{15}H_{12}ClN_3O_2$	Ber. 59,67	4,01
					Gef. 59,96	4,14
e	IP	178—179	78	$C_{17}H_{17}N_3O_2$	Ber. 69,09	5,80
					Gef. 68,96	5,75
f	B	150—151	23	$C_9H_9N_3O_2$	Ber. 56,53	4,74
					Gef. 56,16	4,78
g	IP	192—193	90	$C_{10}H_{11}N_3O_2$	Ber. 58,53	5,40
					Gef. 58,34	5,15
h	IP	221—222	36	$C_{15}H_{13}N_3O_2$	Ber. 67,39	4,91
					Gef. 67,43	4,96
i	B	225—226	37	$C_{15}H_{12}N_3O_2$	Ber. 59,71	4,01
					Gef. 59,96	4,07
j	IP	152—153	38	$C_{16}H_{15}N_3O_2$	Ber. 68,30	5,37
					Gef. 68,02	5,45
k	IP	179—180	53	$C_{16}H_{14}ClN_3O_2$	Ber. 60,85	4,47
					Gef. 60,35	4,37
l	IP	160—161	61	$C_{18}H_{19}N_3O_2$	Ber. 69,87	6,19
					Gef. 69,44	6,15
m	DMF	241—242	64	$C_{12}H_{15}N_5O_3$	Ber. 51,98	5,45
					Gef. 51,76	5,44

1-[2-Methyl-8-hydroxy-chinazolon-(4)-yl-(3)]-2-methyl-thioharnstoff (IVa): Ein Gemisch von 2,5 g Aminochinazolon IIIa, 60 ccm Eisessig und 1,3 g Methylisothiocyanat erhitzt man 8 Stdn. unter Rückfluß, destilliert das Lösungsmittel im Vak. ab und reibt den Rückstand mit 10 ccm Methanol an. Das

erhaltene Produkt schmilzt nach Umkristallisieren aus Eisessig bei 225—226°. Ausb. 23%.

$C_{11}H_{12}N_4O_2S$. Ber. C 49,99, H 4,58. Gef. C 49,68, H 4,65.

1-[2-Methyl-8-hydroxy-chinazolon-(4)-yl-(3)]-2-allyl-thioharnstoff (IVb): Analog IVa aus 2,5 g Aminochinazolon IIIa und 1,8 g Allyl-isothiocyanat. Farblose Kristalle, Schmp. 184—186°, Ausb. 13%.

$C_{13}H_{14}N_4O_2S$. Ber. C 53,78, H 4,86. Gef. C 53,68, H 4,90.

1-[2-Methyl-8-methoxy-chinazolon-(4)-yl-(3)]-2-methyl-thioharnstoff (IVc): 2 g Aminochinazolon IIIg und 2 ccm frisch dest. Methyl-isothiocyanat erhitzt man 45 Min. im Ölbad auf 140° (Badtemp.), destilliert im Vak. das überschüssige Isothiocyanat ab, pulverisiert den Rückstand, erhitzt ihn in 20 ccm Benzol zum Sieden, saugt heiß ab, trocknet den Filterrückstand und löst ihn in möglichst wenig DMF. Nach Zugabe von H_2O fällt IVc aus. Schmp. 224—225°, Ausb. 54% d. Th.

$C_{12}H_{14}N_4O_2S$. Ber. C 51,78, H 5,06. Gef. C 51,88, H 5,06.

1-[2-Methyl-8-methoxy-chinazolon-(4)-yl-(3)]-2-allyl-thioharnstoff (IVd): Man erhitzt eine Lösung von 1,6 g Aminochinazolon IIIg, 1 g Allylisothiocyanat und 10 ccm Eisessig 2 Stdn. unter Rückfluß, destilliert im Vak. das Lösungsmittel ab, kristallisiert den braunen glasartig erstarrten Rückstand 2mal aus Methanol/Wasser und 2mal aus Toluol um. Farblose Kristalle, Schmp. 187—189°, Ausb. 50% d. Th.

$C_{14}H_{16}N_4O_2S$. Ber. C 55,25, H 5,30. Gef. C 55,58, H 5,47.

1-[2-Methyl-8-methoxy-chinazolon-(4)-yl-(3)]-2-acyl-thioharnstoffe (IVe bis IVi): 2 g Aminochinazolon IIIg löst man in 50 ccm Isopropylalkohol und erhitzt nach Zusatz der äquimolaren Menge Acyl-isothiocyanat[10] 2—3 Stdn. am Rückflußkühler. Nach dem Erkalten saugt man den kristallisierten Thioharnstoff ab, wäscht mit wenig Isopropylalkohol und kristallisiert um. Das Filtrat enthält noch restliche Mengen des Additionsproduktes. Die Verbindungen IVe—IVi sind farblose kristalline Substanzen.

Nr.	Umkrist. aus	Schmp. °C	Ausb. % d. Th.	Summenformel	% C	% H
IVe	IP	162—164	59	$C_{20}H_{28}N_4O_3S$	Ber. 59,38 Gef. 59,48	6,98 6,51
f	IP	205—206	60	$C_{17}H_{20}N_4O_3S$	Ber. 56,65 Gef. 56,26	5,59 5,40
g	IP	204—205	61	$C_{20}H_{26}N_4O_3S$	Ber. 59,68 Gef. 59,46	6,51 6,42
h	M/IP	202—204	63	$C_{19}H_{24}N_4O_3S$	Ber. 58,74 Gef. 58,31	6,23 6,23
i	T	198—200	53	$C_{19}H_{24}N_4O_3S$	Ber. 58,74 Gef. 59,12	6,23 5,99

Über die Umsetzung von o-Benzochinolacetaten mit Triphenylphosphoniumbenzylen

Von

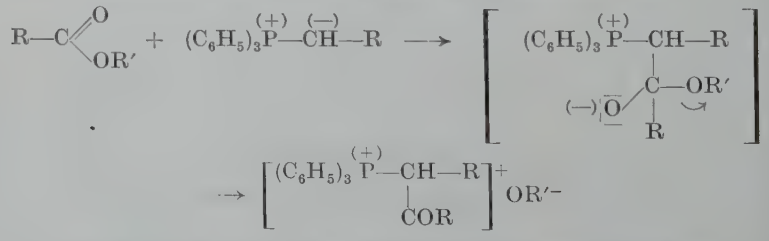
E. Zbiral

Aus dem Organisch-chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 25. Oktober 1960)

Bei der Umsetzung der o-Benzochinolacetate mit Triphenylphosphoniumbenzylen findet nicht die erwartete Eliminierung des Carbonylsauerstoffs des Cyclohexadienonsystems statt, sondern es entsteht unter 1,4-Addition und Abspaltung von Essigsäure ein Phosphoniumbetain, das sich mit HCl in ein Phosphoniumchlorid überführen läßt. Dieses geht bei der Einwirkung von NaOH in Triphenylphosphinoxyd und das entsprechende Benzylphenol über.

Bei der von *G. Wittig* gefundenen Umsetzung von Carbonylverbindungen mit $(C_6H_5)_3P{=}CH{-}R$ findet in bekannter Weise eine Eliminierung des Carbonylsauerstoffs unter Einführung des R—CH=-Restes statt[1]. Hingegen zeigen Estercarbonylgruppen nicht mehr das gleiche Verhalten. Es konnte hier ein Reaktionsverlauf festgestellt werden, wie er aus den nachstehenden Formelbildern zu entnehmen ist[1].



Hier löst sich also das OR′ als Anion vom Carbonyl-C-Atom ab. Es bildet sich ein Phosphoniumsalz, bei dem die alkoholische Komponente des Esters die Rolle des Anions übernimmt, das auch gegen andere Anionen ausgetauscht werden kann.

---

[1] *G. Wittig* und *U. Schöllkopf*, Chem. Ber. **87**, 1318 (1954).

Auf Grund der eben angeführten Reaktionstypen war bei der Umsetzung von o-Benzochinolacetaten mit P-Yliden zunächst mit drei Reaktionswegen zu rechnen.

1. Das Chinolacetat fungiert gegenüber dem Ylid nur als Keton;

2. es reagiert nur als Ester;

3. Umsetzung beider Carbonylfunktionen des Moleküls mit der Benzylenverbindung.

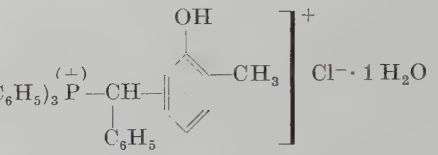
Um einen ungefähren Einblick in die Reaktivität der Ketocarbonylgruppe des Chinolacetats zu gewinnen, versuchte ich zunächst eine Umsetzung mit einer dem Chinolacetat konstitutionell nahe verwandten Verbindung, dem 2,2-Dimethylcyclohexadien-(3,5)-on-(1)[2]. Hier trat aber auch nach tagelangem Stehen keine Reaktion ein. Auf Grund dieses Ergebnisses war auch beim o-Chinolacetat ein „direkter" Angriff auf die Carbonylgruppe nicht sehr wahrscheinlich. Eher war mit einer Reaktion der an sich labileren tertiären Acetatgruppe zu rechnen. Wie jedoch aus den nachstehend beschriebenen Reaktionsprodukten zu entnehmen ist, findet eine „1,4-Addition" unter gleichzeitiger Eliminierung von Essigsäure statt. Letztere muß mit noch unumgesetzter Ylenverbindung ein Phosphoniumacetat bilden. Tatsächlich werden auch in einer raschen Reaktion nicht ein, sondern zwei Mol der Ylenverbindung verbraucht. Die 1,4-Addition anderer nukleophiler Reagentien an die o-Chinolacetate stellt ja an sich die Hauptreaktion dieser Körperklasse dar[3a-d].

Als einziges Produkt der hier zu besprechenden Umsetzung erhielt ich ein in Äther unlösliches, gegen Luftfeuchtigkeit sehr empfindliches Reaktionsprodukt A, das bei der Behandlung mit kochender Salzsäure in ein wohldefiniertes Folgeprodukt I übergeführt werden konnte. I hatte die Zusammensetzung $C_{32}H_{30}O_2ClP$ und zersetzte sich bei 160—170°. I gab mit Ag^+ einen Niederschlag, enthielt also ionogenes Cl. Aus dem IR-Spektrum war weiter die Anwesenheit von Kristallwasser zu entnehmen. Die Bestimmung mit *KFR* zeigte 1 H_2O an. Weiters ist aus der Bruttoformel zu entnehmen, daß in der Verbindung neben den 25 C-Atomen der Ylenverbindung 7 C-Atome aus dem 2-Methylchinolacetat (9C—2C der abgespaltenen Essigsäure) enthalten sind. Das zweite O-Atom entspricht dem Carbonylsauerstoff des Chinolacetats. Auf Grund dieser Bilanz über die einzelnen Atome war es sehr wahrscheinlich, daß das zweite O-Atom einem phenolischen Hydroxyl zuzuordnen sei. Es war dann für I folgende Teilformel anzuschreiben:

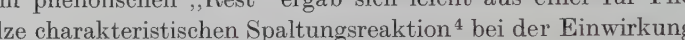
---

[2] *K. Alder, F. H. Flock* und *H. Lessenich*, Chem. Ber. **90**, 1709 (1957).

[3] a) *F. Wessely, E. Zbiral* und *E. Lahrmann*, Chem. Ber. **92**, 2141 (1959); b) *W. Specht* und *F. Wessely*, Mh. Chem. **90**, 713 (1959); c) *F. Langer, E. Zbiral* und *F. Wessely*, Mh. Chem. **90**, 623 (1959); d) *F. Wessely, J. Swoboda* und *G. Schmidt*, Mh. Chem. **91**, 57 (1960).

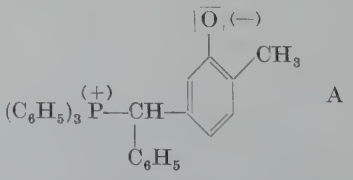
I 

Die Verknüpfungsstelle des Triphenyl-benzyl-phosphoniumrestes mit dem phenolischen „Rest" ergab sich leicht aus einer für Phosphoniumsalze charakteristischen Spaltungsreaktion[4] bei der Einwirkung von OH^-. Diese gehen nämlich in Triphenylphosphinoxyd und das entsprechende Spaltstück über.



Wendet man diese Reaktion auf I an, so erhält man das erwartete Triphenylphosphinoxyd sowie eine phenolische Komponente II der erwarteten Zusammensetzung. II wurde in ein Phenylurethan IIa vom Schmp. 121—122° übergeführt. Die Konstitution von II (2-Methyl-5-benzyl-phenol) ergab sich durch Vergleich mit einem authentischen Präparat, welches durch Diazotierung des 2-Methyl-5-benzoylanilins[5] und nachfolgende *Clemmensen*-Reduktion des so gewonnenen 2-Methyl-5-benzoylphenols hergestellt wurde. Daraus folgt weiter, daß I die Konstitution eines Triphenyl-[(3-hydroxy-4-methyl)-phenyl]-benzyl-phosphonium-chlorid-hydrats hat.

Bei der Umsetzung des 2,4-Dimethyl-o-benzochinolacetates mit derselben Phosphor-ylenverbindung erhielt man im wesentlichen dasselbe Ergebnis. Die zu I analoge Phosphoniumverbindung konnte jedoch bisher nicht kristallisiert erhalten werden. Man konnte aber das isolierte harzige Produkt mit heißer NaOH derselben Spaltungsreaktion unterwerfen und erhielt sowohl Triphenylphosphinoxyd wie auch die erwartete phenolische Spaltkomponente III in 25proz. Ausbeute. III wurde als Phenylurethan IIIa vom Schmp. 139—140° charakterisiert. Die Konstitution von III wäre analog zu der von II als 2,4-Dimethyl-5-benzyl-phenol zu formulieren. Zusammenfassend kann man also sagen, daß o-Chinolacetate unter 1,4-Addition mit Phosphor-ylenverbindungen die entsprechenden Zwitterionen vom Typ A bilden.

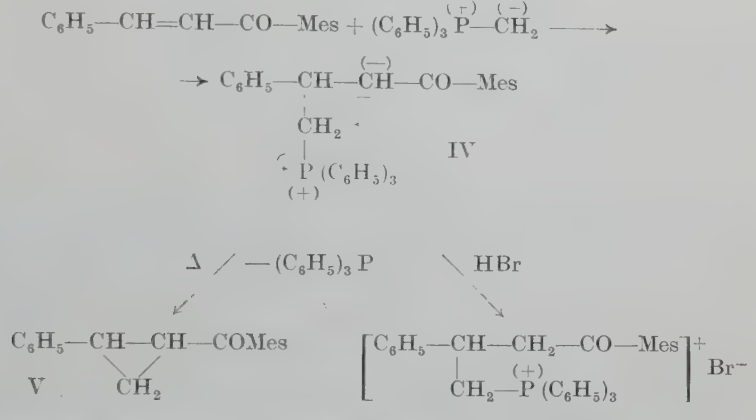


A

[4] *L. Michaelis* und *H. v. Soden*, Ann. Chem. **229**, 319 (1885).

[5] *W. Blackey* und *H. A. Scarborough*, J. Chem. Soc. [London] **1928**, 2492.

1,4-Additionen von Phosphor-ylenverbindungen sind bisher nur in wenigen Fällen beobachtet worden[6], vor allem bei sterisch gehinderten Carbonylverbindungen. Hier erhielt *J. P. Freeman*[7] auffallend analoge Ergebnisse, die zur Verdeutlichung in den anschließenden Formelbildern wiedergegeben werden sollen (Mes. = Mesityl).



IV stellt so wie A eine gegenüber Luftfeuchtigkeit sehr empfindliche Verbindung dar, die mit HBr ebenfalls in ein stabiles Bromid umgewandelt werden konnte. Bei der thermischen Behandlung geht IV in Triphenylphosphin und das entsprechende Cyclopropan V über. Wenn man in unserem Fall wohl nicht die zu IV analoge Verbindung A, sondern I im HV auf 160° erhitzt, so erhält man als eine Spaltkomponente ebenso Triphenylphosphin. Über die Natur der zweiten Komponente können zur Zeit keine Angaben gemacht werden.

Besonders zu unterstreichen ist bei Betrachtung der Ergebnisse von *J. P. Freeman*, daß es bisher unter den gewählten Reaktionsbedingungen (s. exper. Teil) nicht gelungen ist, das Dimethyl-cyclohexadienon[2], wie schon eingangs erwähnt wurde, zur Umsetzung zu bringen. Es zeigen also die o-Benzochinolacetate in ihrem Verhalten gegenüber Phosphor-ylenverbindungen und metallorganischen Verbindungen weitgehende Parallelen. Da die letzteren wegen möglicher Nebenreaktionen[8] mit den o-Chinolacetaten manchmal nicht im Sinne einer 1,4 Addition reagieren, eröffnet die Verwendung der Phosphor-ylenverbindungen einen neuen Weg zur Darstellung meta-substituierter Phenole.

---

[6] *H. H. Inhoffen, K. Brückner, H.-M. Domagk* und *G. F. Erdmann*, Chem. Ber. **88**, 1415 (1955); *F. Bohlmann*, ibid. **89**, 2191 (1956); *R. Mechoulam* und *F. Sondheimer*, J. Amer. Chem. Soc. **80**, 4386 (1958).

[7] *J. P. Freeman*, Chem. and Ind. **40**, 1255 (1959).

[8] *M. S. Kharasch* und *O. Reinmuth*, Grignard Reactions of Nonmetallic Substances, New York **1954**, 155ff., S. 1135.

Meinem Lehrer, Herrn Professor Dr. *F. Wessely*, darf ich an dieser Stelle für die Anregung zu dieser Arbeit danken.

Experimenteller Teil

Darstellung der Ylenverbindung

Da es sich hier um eine gegenüber der Originalvorschrift und der von *G. Wittig* mitgeteilten Patentvorschrift[9] abgeänderte Verfahrensweise handelt, wird sie hier näher beschrieben. Die Phenyllithiumlösung wurde in bekannter Weise aus C_6H_5Br und Li in absol. Äther so hergestellt, daß die Konzentration an C_6H_5Li immer 0,4—0,5 m war. Die in dieser Lösung vorhandenen Nebenprodukte stören die weitere Reaktion nicht.

Triphenylphosphoniumbenzylen: 1/30 Mol Triphenylbenzylphosphoniumchlorid (13 g) wurde in 200 ml Äther suspendiert, dazu ließ man unter Stickstoffspülung (getrocknet über P_2O_5) 1/30 Mol C_6H_5Li, d. i. 80 ml einer 0,4 m-Lösung, unter guter Rührung zutropfen. Die erste Orangerotfärbung des gebildeten Ylids blieb erst bestehen, nachdem jeweils 5—10 ml C_6H_5Li-Lösung zugesetzt waren. Deshalb ließ man immer um diese Menge mehr Reagens zutropfen.

Umsetzung des Triphenylphosphoniumbenzylens mit dem 2-Methyl-o-benzochinolacetat (Darstellung von A und I)

Zu der oben angegebenen Menge der Ylenverbindung ließ ich unter guter Rührung 2,7 g des Chinolacetates (d. i. 1/60 Mol), gelöst in 35 ml absol. Äther, zufließen. Dabei trat sehr starke Aufhellung der Farbe nach hellgelb-weiß ein. Hierauf brachte man den Äther noch 30 Min. zum Sieden. Der gebildete Niederschlag A wurde sehr rasch abgesaugt und mit absol. Äther mehrere Male gewaschen. (Es ist darauf zu achten, daß dieser Niederschlag mit der Luft während des Absaugens nicht in Berührung kommt; daß sich also immer etwas Äther über dem Niederschlag befindet.) Danach gibt man in den Exsiccator und saugt den übrigen Äther daraus ab. In getrocknetem Zustand ist A weniger luftempfindlich. Man trägt nun dieses Pulver in 400 ml kochende 20proz. HCl ein, läßt noch 15 Min. weiter sieden und verdünnt anschließend mit H_2O auf 900 ml. Diese Lösung ließ ich 20 Stdn. stehen, filtrierte den feinkörnigen weißen Niederschlag ab und wusch mit Wasser nach. Nach dem Trocknen betrug die Ausb. an I 5 g (60% d. Th.).

$C_{32}H_{28}ClOP \cdot H_2O$. Ber. C 74,9, H 5,88, P 6,04, Cl 6,92.
Gef. C 74,0, H 5,87, P 6,35, Cl 7,19.

Bei der Wasserbestimmung von I in absol. methanol. Lösung wurden 3,4% gefunden (mit *KFR*). Ber. 3,6%.

Beim Erhitzen von 700 mg I auf 160° (0,001 Torr) schieden sich an den kälteren Stellen des Rohres 250 mg Triphenylphosphin (68% der ber. Menge) ab. Der in der Endkugel verbleibende Rückstand löste sich in Alkohol mit grünlicher Farbe. Die Lösung zeigte stahlblaue Fluoreszenz.

Darstellung von II

1,6 g I löste man in 400 ml siedendem H_2O (von geringen Verunreinigungen wurde abfiltriert). Dazu gab man 10 ml konz. NaOH. Es tritt sofort starke Trübung ein. Nach etwa 5—10 Stdn. klart die Lösung auf, unter Abscheidung

[9] Deutsche Bundes-Patentanmeldung B 32 728 IVc/120.

feiner Kristallnadeln von Triphenylphosphinoxyd. Das Filtrat lieferte nach dem Ansäuern und Ausäthern ein viskoses Öl, welches bei 140—150° Badtemp. und 0,05 Torr destilliert werden konnte. Die Ausb. an II betrug 0,5 g (90% d. Th.). Von II wurde in bekannter Weise ein *Phenylurethan* IIa vom Schmp. 121—122° hergestellt.

$C_{21}H_{19}NO_2$. Ber. C 78,88, H 5,99, N 4,41.
Gef. C 78,58, H 5,81, N 4,43.

Zum Beweis für die Konstitution von II wurde das 2-Methyl-5-benzoylanilin[5] in üblicher Weise diazotiert und auf 60° (10 Min.) erhitzt. Nach dem Ausäthern und Umkristallisieren aus C_2H_5OH wurde das *2-Methyl-5-benzoylphenol* (60%) vom Schmp. 133° erhalten.

$C_{14}H_{12}O$. Ber. C 79,22, H 5,83. Gef. C 79,01, H 5,70.

Dieses wurde in bekannter Weise der *Clemmensen*-Reduktion unterworfen; das so erhaltene Benzylphenol wurde durch Destillation in Kugelrohr (0,1 Torr, 140—160°) vorgereinigt. Das davon hergestellte Phenylurethan zeigte einen Schmp. von 119—122° und gab im Gemisch mit IIa keine Depression.

Umsetzung des 2,4-Dimethyl-o-benzochinolacetats mit dem Triphenyl-phosphoniumbenzylen (Darstellung von III)

Hier wurde mit den gleichen Mengenverhältnissen ganz analog zum obigen Ansatz verfahren. Beim Eintragen des zu A analogen Reaktionsproduktes in die kochende Salzsäure gelang es vorläufig nicht, ein kristallisiertes Phosphoniumchlorid zu gewinnen; es schied sich ein sehr zähes dunkelbraunes Produkt ab. Dieses gab beim längeren Behandeln mit kochender 10proz. NaOH (500 ml) ein sich pulvrig abscheidendes, verschmutztes Triphenylphosphinoxyd, das als solches nach dem Umlösen aus Benzol-Petroläther identifiziert werden konnte. Aus dem alkalischen Filtrat konnte nach dem Ansäuern mit verd. H_2SO_4 und der üblichen Aufarbeitung das *2,4-Dimethyl-5-benzylphenol* (III) in 25% Ausb. gewonnen werden. III stellt ein viskoses Öl dar, das bei 140—150° Badtemp. und 0,05 Torr übergeht. Das aus III hergestellte *Phenylurethan* IIIa schmolz bei 139—140°.

$C_{22}H_{21}NO_2$. Ber. N 4,23, C 79,73, H 6,39.
Gef. N 4,43, C 79,95, H 6,56.

Mit dem *2,2-Dimethyl-cyclohexadien-(3,5)-on-(1)*[2] reagierte das Triphenylphosphoniumbenzylen unter den angegebenen Bedingungen auch nach 2tägigem Stehen nicht.

Über ein Nebenalkaloid aus Adhatoda vasica Nees

Von

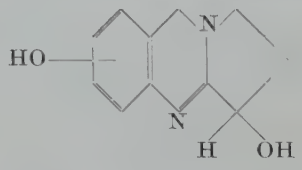
E. Späth† und **Friederike Kesztler-Gandini**

Aus dem II. Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 21. Juni 1960)

Vor einer Reihe von Jahren haben wir[1] festgestellt, daß das Hauptalkaloid der Adhatoda vasica Nees (Acanthaceae) in den Blättern dieser Pflanze in erheblich größerer Menge (über 2% des Trockengewichts) vorhanden ist als bisher angenommen, und daß es sich ursprünglich nicht um das Racemat, sondern um die linksdrehende Form des Peganins (Vasicins) handelt. Bei der Reindarstellung des Alkaloids aus dem „Auszug I" haben wir ein Nebenalkaloid in sehr geringer Menge abfiltriert.

Die nähere Untersuchung dieser Base führte uns zu der Vermutung, daß es sich um ein Hydroxypeganin handelt, welches phenolische Eigenschaften besitzt. Als Stellung der Hydroxylgruppe kommt also einer der vier unbesetzten Plätze im Benzolring des Peganinmoleküls in Betracht.



Experimenteller Teil

530 g Blätter von Adhatoda vasica wurden, wie bereits beschrieben[1], extrahiert und der Auszug I nach Abtrennung von 2,14 g Peganin mit 100 ml kaltem Chloroform behandelt, wobei das (—)-Peganin in Lösung ging und eine kleine Menge eines anderen Stoffes ungelöst zurückblieb.

Dieses Unlösliche (0,132 g) zeigte nach dem Umfällen aus Essigsäure-Ammoniak folgende Drehung: $\alpha_D^{16} = +0{,}17°$, $c = 0{,}743$, 0,5-dm-Rohr, Lö-

[1] *E. Späth* und *F. Kesztler*, Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 384 (1936).

sungsmittel 5proz. Essigsäure. Daraus $[\alpha]_D^{16} = +45{,}8°$. Ob die Nebenbase in optischer Reinheit vorlag, kann nicht mit Sicherheit ausgesagt werden; auch das (—)-Peganin zeigt in saurer Lösung Rechtsdrehung.

Die neue Base sublimierte bei 0,03 Torr und 230—270° (Luftbadtemp.) und schmolz dann bei 272—273° (Vak.-Röhrchen).

$C_{11}H_{12}N_2O_2$. Ber. C 64,67, H 5,92. Gef. C 64,72, H 6,25.

0,01 g des neuen Alkaloids wurde in 15 ml absol. Methanol suspendiert und mit überschüssiger Diazomethanlösung 8 Tage stehengelassen, bis völlige Lösung eingetreten war. Die Hälfte des Abdampfrückstandes wurde bei 0,03 Torr und 195—205° (Luftbadtemp.) unter teilweiser Zers. übergetrieben. Nach Umlösen aus wenig Äther und neuerlicher Destillation wurde der Schmp. der noch nicht völlig reinen Methylätherbase bei 150—151° gefunden.

Über die Konstitution eines Nebenalkaloides aus Adhatoda vasica Nees

Von

F. Kuffner, G. Lenneis und **H. Bauer**

Aus dem Organisch-chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 31. Oktober 1960)

Das in der vorangehenden Mitt. von *E. Späth* und *F. Gandini-Kesztler* beschriebene Nebenalkaloid wird auf synthetischem Wege mit dem 6-Hydroxy-peganin identifiziert. Die phenolische OH-Gruppe steht also, bezogen auf Formel III, nicht an der Stelle, welche dem CH_3O des Harmins entspricht.

E. Späth und *F. Gandini-Kesztler*[1] haben die Vermutung geäußert und begründet, daß das von ihnen entdeckte Nebenalkaloid aus Justicia adhatoda L. (= Adhatoda vasica Nees)* eines der vier möglichen phenolischen Hydroxy-peganine sein dürfte.

Die Lösung dieser Frage schien uns aus mehreren Gründen interessant, und zwar:

Erstens kommt das Hauptalkaloid dieser Pflanze, das Peganin (Ia) (Vasicin) in mindestens drei verschiedenen Pflanzenfamilien vor, so daß es ein sehr weit verbreitetes Alkaloid vorstellt: In der Justicia adhatoda L. (Acanthaceae)[2], in Peganum harmala[3a, b] (Zygophyllaceae, neben Harmin und harminähnlichen Basen sowie neben Skimmianin[3c]), in Linaria popovi Kupr. (Scrophulariaceae)[4] und schließlich, verestert mit

[1] *E. Späth* † und *F. Kesztler-Gandini*, Mh. Chem. **91**, 1150 (1960).

* Wir folgen bei Wahl der bevorzugten botanischen Bezeichnung dem Buche von *C. Wehmer*: Pflanzenstoffe, 2. Aufl. und Erg.-Bd., Jena 1929—1935.

[2] *E. Späth, F. Kuffner* und *N. Platzer*, Ber. dtsch. chem. Ges. **67**, 868 (1934); **68**, 497 (1935).

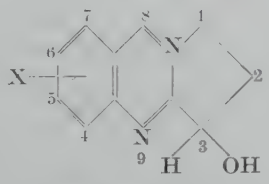
[3] a) *E. Späth* und *E. Nikawitz*, Ber. dtsch. chem. Ges. **67**, 45 (1934); b) *A. D. Rosenfeld* und *D. G. Kolesnikov*, Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 2022 (1936); c) *W. S. Sokolow*, Alkaloidführende Pflanzen der USSR., S. 288, Moskau-Leningrad 1952.

[4] *P. S. Massagetow*, 1947; zit. nach *W. S. Sokolow*, l. c.[3c] u. zw. S. 260.

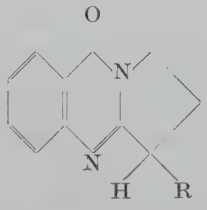
einer spezifischen Säure, in der Rinde eines mexikanischen Baumes „Sangre de drago", über dessen botanische Identität nichts Sicheres ausgesagt worden ist[5], der aber jedenfalls zu keiner der drei oben genannten Familien gehört.

Zweitens wurden dem Peganin sehr nahestehende Alkaloide (II) kürzlich in Peganum harmala nachgewiesen[6], womit weitere Vertreter dieses Alkaloidtyps auch in dieser Pflanze eine Rolle spielen dürften.

Drittens beobachtet man, daß Sauerstoff-funktionen in Alkaloiden in verschiedenen Stellungen angeordnet sein können. Beschränken wir unsere Betrachtungen auf Alkaloide, welche die für die Anthranilsäure charakteristische Gruppierung III aufweisen, also in erster Linie auf die strukturmäßig von Indol, Acridin, Chinolin und Chinazolin ableitbaren Alkaloide, so fällt auf, daß die „Hydroxylierung"** sowohl in Stellung 3 (der Formel III) auftritt, wie z. B. im Vomicin, in 4 (z. B. Harmin), in 5 (z. B. Physostigmin) und in 6 (Psilocybin[7]).

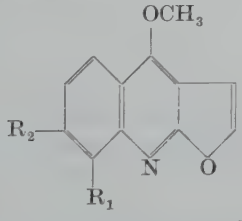


Ia: X = H***
b: X = 4-OCH_3
c: X = 5-OCH_3
d: X = 6-OCH_3
e: X = 7-OCH_3

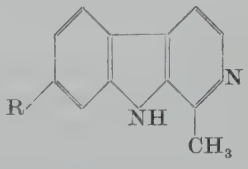


IIa: R = H
b: R = OH

III



IVa: $R_1 = R_2 = H$
b: $R_1 = CH_3$, $R_2 = H$
c: $R_1 = R_2 = OCH_3$



Va: R = H
b: R = OCH_3

[5] *E. Sodio Pallares*, Arch. Biochem. **10**, 235 (1946).

[6] *N. I. Koretzkaja* und *L. M. Utkin*, Chem. Zbl. **1959**, 4156, 8167.

** Unter „Hydroxylierung" sei in dieser Arbeit nicht nur Substitution mit einer OH-Gruppe, sondern auch mit der so häufig anzutreffenden Methoxyl- oder Methylendioxygruppe verstanden.

[7] *A. Hofmann, R. Heim, A. Brack, H. Kobel, A. Frey, H. Ott, Th. Petrzilka* und *F. Troxler*, Helv. chim. Acta **42**, 1557 (1959).

*** Bezifferung des Ringsystems nach *E. Späth, F. Kuffner* und *N. Platzer*, Ber. dtsch. chem. Ges. **68**, 699 (1935).

Da die 3-Hydroxyanthranilsäure schon heute als Stoff von zentraler Bedeutung für den Stoffwechsel bzw. die Biosynthese z. B. der Nicotinsäure, der Kynurensäurederivate und der Ommochrome erkannt ist[8], sind wohl die wertvollsten Beispiele für die Betrachtung stofflicher Zusammenhänge jene, bei welchen ein bestimmter Alkaloidtyp sowohl in „hydroxylierter" als auch in „nichthydroxylierter" Form in ein und derselben Pflanze vorkommt. Hier sei, wieder unter Beschränkung auf den Typ Formel III, nur auf Cinchonin-Chinin (4-„hydroxyliert"), die Colubrine und Brucin-Strychnin (4- oder/und 5-„hydroxyliert"), schließlich auf Dictamnin (IVa)-γ-Fagarin (IVb)-Skimmianin (IVc) (gemeinsames Vorkommen in Casimiroa edulis, Rutaceae[9]; 3- bzw. 3,4-„Hydroxylierung") hingewiesen. Auch die meist nicht unter die Alkaloide gezählten Naturstoffe Serotonin, Bufotenin und Melatonin werden übrigens von nicht „hydroxylierten" ubiquitären Verbindungen ihres Typs begleitet. Andererseits kennt man Alkaloidgruppen der „Anthranilsäurereihe", welche durchweg ohne „Hydroxylierung" (im aromatischen Ring) sind, z. B. die Mutterkornalkaloide, die Angosturabasen und die Canthinone[10].

Was aber dem Peganin erhöhtes Interesse verleiht, ist der Umstand, daß es neben den Carbolinbasen der Harmingruppe in Peganum harmala vorkommt, andererseits neben Skimmianin: ersteres vermittelt über das Harman (Va), das zwar nicht gemeinsam mit Harmin (Vb) auftritt, wohl aber in Sickingia rubra Schum.[11a] (= Arariba rubra Mart., Rubiaceae), Symplocos racemosa[11b] (Symplocaceae) und Passiflora[11c] (mehrere Arten, Passifloraceae) nachgewiesen wurde, zahlreiche Beziehungen; zur Skimmianingruppe gehören eine Anzahl nahe miteinander verwandter Rutaceen-alkaloide, die reiche Abwechslung hinsichtlich der „Hydroxylierung" im aromatischen Kern zeigen (bis zur Trisubstitution). Man kann also jedenfalls sagen, daß die Peganinpflanzen für den Stoffwechsel innerhalb der Gruppe der Alkaloide von größter Bedeutung sind. Es sei hier auch auf die interessanten Gedankengänge von *R. Th. Hagnauer*[12a] hingewiesen.

Wie verschieden auch die Ansichten über die Biosynthese des Peganins sein mögen, so sind sich die Autoren[12b] doch darin einig, daß der Benzol-

[8] Zum Beispiel Annu. Report Progr. Chem. **48**, 276, 281 (1951); Fortschr. Chem. Org. Naturstoffe **13**, 303 (1956); Naturwiss. **46**, 461 (1959) uva.

[9] *J. Iriarte, F. A. Kincl, G. Rosenkranz* und *F. Sondheimer*, J. Chem. Soc. [London] **1956**, 4170.

[10] *H. F. Haynes* und *E. R. Nelson*, Austral. J. Sci. Res. **5a**, 387 (1951).

[11] a) *E. Späth*, Mh. Chem. **40**, 351 (1919); b) *E. Späth*, Mh. Chem. **41**, 401 (1920); c) *R. Neu*, Arzneimittelforsch. **6**, 94 (1956).

[12] a) *R. Th. Hegnauer*, Abh. Deutsch. Akad. Wiss. (Berlin), Kl. f. Chem., Geol. und Biol. 1956, No. 7, S. 10. b) *Cl. Schöpf* und *F. Oechler*, Ann. Chem. **523**, 1 (1936); *E. Wenkert*, Exper. [Basel] **15**, 165 (1959); *L. Skursky*, Z. Naturforsch **14b**, 474 (1959); *L. Macholán*, Coll. Czechosl. Chem. Comm. **24**, 550 (1959).

ring aus Anthranilsäure (oder einem Äquivalent, z. B. dem Aldehyd) stammt. Für die Biogenese unseres Nebenalkaloids muß in irgendeiner Stufe eine „Hydroxylierung" im aromatischen Ring eine Rolle spielen.

Um die Konstitution des neuen ar-Hydroxypeganins zu ermitteln, haben wir zunächst versucht, aus vorhandenen Blättern von Justicia adhatoda, welche allerdings schon mindestens 10 Jahre trocken lagerten, die Alkaloide zu extrahieren. Dabei zeigte sich, daß diese Blätter, die sich in sehr gutem Zustand zu befinden schienen, völlig alkaloidfrei waren; es ist nicht bekannt, ob sie in frischem Zustand auf einen Alkaloidgehalt untersucht worden sind und wie hoch er damals lag.

Jedenfalls haben wir daraufhin das Problem von der synthetischen Seite her angefaßt, indem wir drei isomere Methoxypeganine darstellten. Während unsere Arbeiten liefen, wurde eines der Isomeren von *Southwick* und *Casanova*[13] beschrieben, und ihre Methode hat sich, mit kleinen Abänderungen, auch für die Synthese der beiden anderen Isomeren als zweckmäßig erwiesen.

Die Schmelzpunkte der erhaltenen Methoxypeganine lagen nahe beieinander: 4-Methoxypeganin (Ib) Schmp. 224—226°, 5-Methoxypeganin (Ic) 212—214°, 6-Methoxypeganin (Id) 216—218°, waren aber von dem Schmp. des vielleicht nicht völlig reinen[1] Methyläthers des natürlichen Hydroxypeganins (150—151°) sehr verschieden. Dies hat insofern nicht viel zu bedeuten, als das natürliche Hydroxypeganin optisch aktiv ist, die synthetischen Produkte aber racemisch sind. Ehe wir daher an die Synthese des letzten Isomeren schritten, haben wir die Infrarotspektren der synthetischen Verbindungen Ib, c, d, und des Methylierungsproduktes von *Späth* und *Gandini-Kesztler*[1] verglichen. Die Befunde, bes. im Fingerprintgebiet, ließen erkennen, daß das schon von *Southwick* und *Casanova* dargestellte rac. 6-Methoxypeganin mit dem Methylierungsprodukt des natürlichen Hydroxypeganins strukturell identisch ist; die Spektren der Isomeren zeigten untereinander und mit dem 6-Methoxyderivat erhebliche Unterschiede. Damit ist die Formel des Naturstoffes im Sinne einer „5-Hydroxylierung" (bezogen auf Formel III) festgelegt.

Durch Verseifung der Methoxylgruppe des rac. 6-Methoxy-peganins erhielten wir rac. 6-Hydroxypeganin, dessen Schmp. mit dem des natürlichen linksdrehenden Hydroxypeganins übereinstimmte.

Auf die Synthese des vierten Isomeren, 7-Methoxypeganin Ie, wurde daher verzichtet, dagegen lieferte die Spaltung der Methoxylgruppe des 4- und des 6-Methoxypeganins rac. Hydroxypeganine, deren Schmelzpunkte dem des natürlichen Alkaloides sehr nahe lagen.

Im Experimentellen Teil der Arbeit sind auch einige Zwischenprodukte anderer Synthesewege beschrieben.

---

[13] *Ph. L. Southwick* und *J. Casanova*, J. Amer. Chem. Soc. **80**, 1168 (1958).

Herrn Dr. *J. Derkosch* danken wir für Aufnahme und Vergleich der IR-Spektren, Herrn Doz. Dr. *G. Kainz* (Analytisches Institut der Universität Wien) für die Durchführung von C,H-Bestimmungen und den Farbenfabriken Bayer, Leverkusen, für die Überlassung von Chemikalien.

Experimenteller Teil

Synthese isomerer Methoxy- und Hydroxypeganine nach dem Prinzip der Synthese von *Southwick* und *Casanova*[13]

2-Nitro-methoxytoluole.

a) 107 ml m-Kresol wurden langsam in 400 ml Oleum (15% SO_3) gegossen und dann unter Kühlung eine Mischung von 47 ml rauchender Salpetersäure und 106 ml Oleum zugetropft. Nach 24stdg. Stehen wurde mit 400 ml H_2O verd. und das nitrierte Produkt mit Wasserdampf übergetrieben. Das rohe 2-Nitro-m-kresol wurde in 400 ml Wasser aufgeschlämmt und auf dem Wasserbad bei 50° abwechselnd und in Portionen mit 120 ml Dimethylsulfat und einer Lösung von 70 g KOH in 180 ml Wasser digeriert. Schließlich wurde zur Zerstörung des überschüssigen Dimethylsulfats 1 Stde. zum Sieden erhitzt und nach dem Erkalten das *2-Nitro-3-methoxytoluol* abgesaugt. Ausb. 100 g, Schmp. 46—50°.

b) 50 g p-Toluidin wurden in 750 g konz. Schwefelsäure gelöst, auf — 5° abgekühlt, ein Gemisch von 46 g konz. Salpetersäure und 170 g konz. Schwefelsäure zugetropft, 2 Stdn. bei 20° weiter gerührt, dann auf 2 kg Eis gegossen. Das abgesaugte *2-Nitro-p-toluidinsulfat* wurde in 265 g 25proz. Schwefelsäure unter Erhitzen gelöst, vorsichtig auf 200 g Eis gegossen und mit einer Lösung von 23 g $NaNO_2$ in 80 ml H_2O bei 5—10° diazotiert. Die Diazoniumsalzlösung wurde durch Zutropfen in 1500 g 33proz. siedende Schwefelsäure verkocht und das erhaltene *2-Nitro-4-hydroxytoluol* nach dem Abkühlen durch Absaugen und Ausäthern (der Mutterlauge) isoliert. 40 g, Schmp. 77°.

Das daraus mittels Dimethylsulfat und NaOH erhaltene *2-Nitro-4-methoxytoluol* wurde durch Wasserdampf-, dann durch Vakuumdestillation gereinigt und zeigte den Schmp. 17°.

c) 180 g frisch destill. m-Kresol wurden in 500 ml Eisessig und 67 ml Schwefelsäure bei 8 - 10° unter heftigem Rühren durch Zutropfen einer Lösung von 117 g $NaNO_2$ in 290 ml H_2O nitrosiert, wobei Rühren und Kühlen verstärkt wurden, wenn Stickoxydentwicklung zu beobachten war. Beim Aufgießen auf Eiswasser schied sich das *2-Nitroso-5-hydroxytoluol* aus, das abgesaugt und ohne weitere Reinigung in eine gerührte Mischung von 166 ml Salpetersäure (d = 1,42) und 500 ml Wasser bei 40—50° portionenweise eingetragen wurde. Nach Aufhören der Stickoxydentwicklung wurde in kaltes Wasser gegossen und etwa 190 g *2-Nitro-5-hydroxytoluol* abgesaugt.

Das Rohprodukt wurde mit Dimethylsulfat und NaOH methyliert; dabei wurden 183 g *2-Nitro-5-methoxytoluol* erhalten, welche bei 120—121° und ca. 1 Torr übergingen und zu Kristallen vom Schmp. 53—54° erstarrten.

d) 100 g 2,6-Dinitrotoluol wurden in 300 ml Alkohol und 400 ml konz. Ammoniak gelöst, mehrere Tage lang H_2S eingeleitet, der ausgefallene Schwefel abfiltriert und das eingeengte Filtrat mit HCl angesäuert und filtriert. Aus dem Filtrat schieden sich nun bei Zugabe von verd. NaOH 73 g *2-Nitro-6-aminotoluol* ab; Schmp. 92°.

Diese Base wurde wie oben unter b) diazotiert und verkocht, das Nitrokresol methyliert. So erhielten wir 23 g *2-Nitro-6-methoxytoluol*. Schmelzpunkt 49—51°.

Synthese des 6-Hydroxy-peganins (Id)[13]

163 g N-Bromsuccinimid und 15 g Dibenzoylperoxyd wurden in 1 l CCl_4 suspendiert und nach Zusatz von 165 g 2-Nitro-5-methoxytoluol 7 Stdn. unter Rühren zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde filtriert, die Imidfällung mit Äther gewaschen und die erhaltene organische Lösung im Vak. ohne Anwendung von Wärme eingedampft. Der Rückstand (220 g rohes, öliges *2-Nitro-5-methoxybenzylbromid*) wurde in 730 ml $CHCl_3$ mit 65 g Hexamethylentetramin 2 Stdn. unter Rühren zum Sieden erhitzt, die Hälfte des Lösungsmittels abgedampft und durch Aceton ersetzt. Das *Urotropinsalz* wurde unter Eiskühlung abgesaugt (Schmp. 165—170° u. Zers.).

15 g des Urotropinsalzes wurden mit 50 ml konstantsiedender HCl unter Ersatz der übergehenden Menge 5 Stdn. gekocht, bis im Destillat (mit Chromotropsäure) kein Formaldehyd mehr nachweisbar war. Beim Abkühlen kristallisierte das *2-Nitro-5-methoxybenzylamin-hydrochlorid* aus, welches bei 202 bis 206° schmolz.

13 g des Hydrochlorids wurden in wenig kaltem H_2O gelöst, gekühlt und durch vorsichtiges Zufügen von 10proz. NaOH das *2-Nitro-5-methoxybenzylamin* freigemacht. Die Base wurde rasch abgesaugt, mit wenig kaltem Wasser gewaschen und im Exsikkator über Natronasbest und Mg-Perchlorat getrocknet; 9,5 g, Schmp. 90—91°.

9,5 g der freien Base wurden in 20 ml absol. Alkohol durch Erhitzen gelöst, 5 g frisch destill. Acrylsäure-äthylester zugegeben und das Gemisch 24 Stdn. bei 20° stehen gelassen. Der nach dem Abdestillieren des Alkohols im Vak. verbliebene Rückstand (dunkles Öl) wurde mit 14 g Äthoxalylchlorid[14] 2 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt; nach dem Erkalten wurde die erhaltene rote Lösung zu einer Lösung von 3 g Na-Metall in 60 ml absol. Alkohol bei 0—5° zugetropft, dann noch 30 Min. bei 20° gerührt. Durch Eingießen in 180 ml heißes Wasser, Abkühlen und Zugabe von 60 ml konz. HCl schied sich *1-(2-Nitro-5-methoxybenzyl)-4-carbäthoxy-2,3-dioxopyrrolidin* aus, das nach Umkristallisieren aus Alkohol bei 163—167° schmolz; Ausb. 12 g.

12 g dieser Verbindung wurden in einer Mischung von 400 ml 25proz. HCl und 20 ml Alkohol 2 Stdn. unter Rühren und Rückfluß erhitzt, dann gekühlt. Die Lösung wurde filtriert und mehrmals mit $CHCl_3$ ausgeschüttelt. Die organische Lösung wurde ohne Anwendung von Wärme im Vak. eingedampft und die verbleibende gelbe, amorphe Masse durch Aufnehmen in wenig $CHCl_3$ und Versetzen mit etwa dem halben Volumen Petroläther zur Kristallisation gebracht; auch so war der Schmp. (130—133°) nicht ganz befriedigend; Ausb. 2,5 g *1-(2-Nitro-5-methoxybenzyl)-2,3-dioxopyrrolidin*.

2,5 g des vorstehenden Decarboxylierungsproduktes wurden in 50 ml absol. Alkohol 20 Stdn. mit 2,5 g $NaBH_4$ stehen gelassen. Dann wurden 25 ml H_2O zugefügt, im Vak. eingedampft, der gelatinöse Rückstand mit 25 ml 25proz. HCl angesäuert und die Lösung mit mehreren Portionen $CHCl_3$ extrahiert. Das nach dem Abdampfen zurückbleibende *1-(2-Nitro-methoxybenzyl)-3-hydroxypyrrolidon-(2)* schmolz nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 147—150°; Ausb. 1,6 g.

0,6 g dieses Pyrrolidonderivates wurden mit 1,5 g Eisenfeilspänen und 20 ml 50proz. Essigsäure 1 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt. Dann wurde

[14] *Ph. L. Southwick* und *L. L. Seivert*, J. Amer. Chem. Soc. **71**, 2535 (1949).

mit NaOH stark alkalisch gemacht und mit $CHCl_3$ mehrere Tage lang extrahiert. Der nach dem Abdampfen des Solvens verbleibende Rückstand wurde mehrmals bei 0,5 Torr im Kugelrohr sublimiert und dadurch zuletzt farblos erhalten; Ausb. 300 mg, Schmp. des rac. *6-Methoxy-peganins* (Id) (im Vak.-Röhrchen): 216—218°.

30 mg 6-Methoxypeganin wurden in 0,3 ml Eisessig gelöst und nach Zugabe von 0,5 ml 48proz. HBr 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Dann wurde mit $KHCO_3$ alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Durch Kugelrohrsublimation bei 0,5 mm und 220—230° (Luftbadtemp.) wurden 10 mg rac. *6-Hydroxy-peganin* erhalten. Schmp. (u. Zers.) bei 270—273°.

Synthese des 4-Hydroxy-peganins

32 g 2-Nitro-3-methoxytoluol (s. oben!) wurden wie das oben behandelte Isomere bromiert und in das *Urotropinsalz* umgewandelt; Ausb 21,5 g. Daraus wurden 4 g *2-Nitro-3-methoxybenzylamin-hydrochlorid* erhalten, welches bei 199—201° (u. Zers.) schmolz. Es ist leicht löslich in warmem Alkohol.

$C_8H_{10}N_2O_3 \cdot HCl$. Ber. C 43,95, H 5,07. Gef. C 43,76, H 5,40.

4 g Chlorhydrat wurden auf freie Base ($Sdp._{0,01}$: 90—100° Luftbadtemp.) verarbeitet. Sie wurde wie oben mit Acrylester, dann mit Äthoxalylchlorid umgesetzt und ergab dabei 3 g des bei 147—150° schmelzenden *1-(2-Nitro-3-methoxy-benzyl)-4-carbäthoxy-2,3-dioxopyrrolidins.*

$C_{15}H_{16}N_2O_7$. Ber C 53,57, H 4,80. Gef. C 53,12, H 4,92.

2 g dieser Verbindung wurden wie oben verseift und decarboxyliert. Dabei erhielten wir 0,4 g *1-(2-Nitrobenzyl)-2,3-dioxopyrrolidin* (Schmp. 153 bis 154°). Diese Reaktion kann auch mittels 20proz. alkohol. KOH ausgeführt werden.

0,7 g der Dioxoverbindung wurden wie oben mit $NaBH_4$ zum *1-(2-Nitrobenzyl)-3-hydroxy-pyrrolidon-(2)* reduziert. Ausb. 0,4 g, Schmp. 136—142°.

Aus diesem Rohprodukt wurden mit Eisenfeile (wie oben) 110 mg rac. *4-Methoxy-peganin* (Ib) vom Schmp. 224—226° erhalten.

Bei der Entmethylierung mit HBr-Eisessig ergaben 30 mg 4-Methoxypeganin 10 mg rac. *4-Hydroxy-peganin*, das sich bei 260—263° (im Vak.-Röhrchen) zersetzte.

Synthese des 5-Methoxy-peganins

Auch bei dieser Synthese wurde analog wie bei der des 6-Methoxyisomeren vorgegangen. 50 g 2-Nitro-4-methoxytoluol gaben bei der Bromierung und Umsetzung mit Hexamethylentetramin 21 g eines *Urotropinsalzes* (Schmp. 185—192° u. Zers.), das ohne weitere Reinigung mittels konstant siedender HCl 5,6 g *2-Nitro-4-methoxybenzylamin-hydrochlorid* lieferte. Das Salz war in warmem Alkohol leicht löslich und schmolz bei 212—215° (u. Zers.).

$C_8H_{10}N_2O_3 \cdot HCl$. Ber. C 43,95, H 5,07, Cl 16,26.
Gef. C 44,22, H 5,27, Cl 16,10.

Aus 5 g dieses Chlorhydrates wurden 3 g *2-Nitro-4-methoxybenzylamin* in reinem Zustand dargestellt (Schmp. 28—31°). In weiterer Folge wurden daraus 2,4 g *1-(2-Nitro-4-methoxybenzyl)-4-carbäthoxy-2,3-dioxypyrrolidin* erhalten, welches bei 157—162° schmolz.

Bei der sauren Ketonspaltung erhielten wir aus 2 g β-Ketosäureester 0,6 g *1-(2-Nitro-4-methoxybenzyl)-2,3-dioxopyrrolidin*, Schmp. 150—156°.

0,6 g dieser Verbindung wurden wie oben mit $NaBH_4$ reduziert und ergaben 0,4 g *1-(2-Nitro-4-methoxybenzyl)-3-hydroxy-pyrrolidon-(2)* mit dem Schmp. 141–143°.

Das daraus durch Reduktion mit Fe erhältliche *5-Methoxypeganin* (Ic) hatte nach zweimaliger Sublimation (Hochvak., Kugelrohr) den Schmp. 212—214° (Vak.-Röhrchen); Ausb. 100 mg aus 0,4 g.

$C_{12}H_{14}N_2O_2$. Ber. C 66,04, H 6,42. Gef. C 65,56, H 6,51.

Im Zusammenhang mit anderen Synthesewegen dargestellte Zwischenprodukte

2,4-Diaminobenzylamin-trihydrochlorid: 1,1 g 2,4-Dinitrobenzaldoxim wurden in 70 ml 25proz. Essigsäure mit 0,1 g PtO_2 bei Zimmertemp. und Atmosphärendruck hydriert. Nachdem nach 20 Stdn. die für die Reduktion der Nitrogruppen ber. Wasserstoffmenge aufgenommen worden war, wurden nochmals 0,1 g Katalysator zugefügt und bei 60° weiterhydriert, bis auch die Oximgruppe hydriert war. Die aushydrierte Lösung wurde mit NaOH alkalisch gemacht, mit Äther extrahiert, dem Extrakt die Base mittels wenig 2 n HCl entzogen, eingedampft und das *Trichlorhydrat* des *2,4-Diaminobenzylamins* durch Aufnehmen in absol. Alkohol und Einengen unter Zusatz von Dioxan umkristallisiert (0,34 g, 26% d. Th.); Schmp. oberhalb 180° (u. Zers.).

$C_7H_{11}N_3 \cdot 3\,HCl$. Ber. Cl′ 43,25. Gef. Cl′ 43,05.

2,4-Dinitrobenzylbromid: 12,0 g 2,4-Dinitrotoluol wurden mit 9,6 g Bromsuccinimid und 50 mg frisch bereitetem Benzoylperoxyd in 15 ml absol. CCl_4 unter Bestrahlung mit einer Quarzlampe 8 Stdn. zum Sieden erhitzt. Dann wurde erkalten gelassen, das Succinimid abgesaugt und mit CCl_4 gewaschen, das Filtrat eingedampft und bei 0,5 Torr destilliert. Zuerst gingen 2,8 g unverändertes Dinitrotoluol über, dann folgten bei 130—140° (Luftbadtemp.) 5,6 g *2,4-Dinitrobenzylbromid*; Schmp. 45—46°.

2-Nitro-4-methoxy-benzylbromid. 23,2 g 2-Nitro-4-methoxy-toluol wurden wie oben in 100 ml absol. CCl_4 mit 24,7 g Bromsuccinimid und 50 mg Benzoylperoxyd bestrahlt. Nach 7 Stdn. wurde abgekühlt, filtriert, und das Filtrat eingeengt. In zwei Kristallfraktionen konnten insgesamt 21,4 g *2-Nitro-4-methoxy-benzylbromid* erhalten werden, d. s. unter Berücksichtigung der in der Mutterlauge verbleibenden 4,5 g Ausgangsmaterial 68% d. Th. Nach vorsichtigem Umkristallisieren aus absol. Alkohol schmilzt das Benzylbromid bei 66,5°.

$C_8H_8BrNO_3$. Ber. CH_3O 12,61. Gef. CH_3O 12,57.

Daß hier wirklich Seitenkettenbromierung eingetreten ist, folgte aus der $KMnO_4$-Oxydation des 2-Nitro-4-methoxy-benzylbromids, bei welcher *2-Nitro-4-methoxy-benzoesäure* (Schmp. und Mischprobe: 198—199°) erhalten wurde.

Phthalimidoverbindung aus 2-Nitro-4-methoxy-benzylbromid. 0,5 g des Benzylbromids wurden mit 0,38 g Phthalimidkalium und 2,5 g trocknem NaCl verrieben und 40 Min. im Metallbad auf 140—180° erhitzt, schließlich noch 5 Min. auf 180° belassen. Das Reaktionsgemisch wurde erst mit kochendem Wasser und Alkohol ausgelaugt, dann der Rückstand aus Eisessig umkristallisiert. Schmp. des *(2-Nitro-4-methoxy-benzyl)-phthalimids*: 174°.

$C_{16}H_{12}N_2O_5$. Ber. CH_3O 9,94. Gef. CH_3O 10,04.

2-Amino-4-methoxy-benzylamin: 3,22 g 2-Nitro-4-methoxy-benzylamin wurden in 100 ml 50proz. Essigsäure mit 0,3 g 10proz. Pd/C-Katalysator bei 20° und 750 mm Wasserstoffdruck hydriert. Nachdem nach 2 Stdn. die ber. Menge Wasserstoff aufgenommen worden war, wurde auf freie Base aufgearbeitet, diese bei 0,5 Torr und 90—100° Luftbadtemp. destilliert und in das Hydrochlorid verwandelt; das *2-Amino-4-methoxybenzylamin-dihydrochlorid* schmolz nach dem Umkristallisieren aus Alkohol-Dioxan oberhalb 200° (u. Zers.).

$C_8H_{12}N_2O \cdot 2\,HCl$. Ber. Cl′ 31,6. Gef. Cl′ 31,4.

β-Chlorpropionaldehyd-diäthylacetal: 333 ml frisch fraktioniertes und mit Hydrochinon stabilisiertes Acrolein wurden zu einem mit Eis gekühlten Gemisch von 92 g trocknem $CaCl_2$ und nach *Lund* und *Bierrum* entwässertem Alkohol langsam zugetropft und dann unter weiterer Eiskühlung und Rühren HCl-Gas (mittels Schwefelsäure getrocknet) so eingeleitet, daß die Gewichtszunahme innerhalb mindestens 6 Stdn. 190 g betrug. Nach 12stdg. Stehen bei 0° wurde abgesaugt und in die untere flüssige Phase unter Rühren und Kühlen (mit Kältemischung) ein schneller Strom von trocknem NH_3 eingeleitet. Sobald das Produkt alkalisch reagierte, wurde das überschüssige NH_3 durch einen trocknen N_2-Strom verjagt, etwas $NaHCO_3$ hinzugefügt, noch 30 Min. gerührt, abgesaugt, mit Äther nachgewaschen und im Vak. destilliert. Das rohe *Acetal* wurde mit 10proz. Na_2CO_3-Lösung, dann gründlich mit Wasser gewaschen, über $CaCl_2$ getrocknet und nochmals rasch im Vak. destilliert. Es war nun rein genug, um bei einem Rücklaufverhältnis von 1:25 in einer *Jantzen*-Kolonne fein destilliert zu werden. Sdp.$_{12}$: 59—60°, $n_D = 1{,}4175$, $d_{20} = 0{,}979$. Ausb. 60—65% d. Th.

m-Nitrobenzaldehyd-dimethylacetal: In ein auf 5° gekühltes Gemisch von 1,25 l konz. Schwefelsäure und 167 ml rauch. HNO_3 wurden unter Rühren innerhalb 2 Stdn. 213 g Benzaldehyd eintropfen gelassen. Nach 24 Stdn. wurde auf 3 kg Eis gegossen und der rohe Aldehyd filtriert. Zur Trocknung wurde er in Benzol aufgenommen, die benzolische Schicht abgetrennt und eingedampft. Nach dem Auflösen in 750 ml wasserfr. Methanol blieb die Lösung 5 Tage stehen, wurde dann mit Na-Methylat alkalisch gemacht und eingedampft. Das zurückbleibende *m-Nitrobenzaldehyd-dimethylacetal* ging bei 0,5 Torr und 103—105° über (325 g); $n_D = 1{,}5224$.

m-Aminobenzaldehyd-dimethylacetal: 325 g Nitrobenzaldehyddimethylacetal wurden in 250 ml wasserfr. Methanol mit *Raney*-Ni bei 70 at hydriert, wobei darauf geachtet wurde, daß die Temperatur zunächst auf 40°, dann spontan nicht über 85° stieg. Nach $1^1/_2$ Stdn. wurde die Reaktion unterbrochen, die Lösung filtriert und destilliert. Das *m-Aminobenzaldehyd-dimethylacetal* ging bei 1,5 Torr und 110—112° über (180 g); $n_D = 1{,}5377$.

m-Hydroxybenzaldehyd: In 575 ml einer auf 0° gekühlten 6 m-H_2SO_4 wurden langsam 167 g Aminobenzaldehyddimethylacetal, dann bis zum Auftreten der Jodstärkereaktion eine wäßrige Nitritlösung eingetropft. Die erhaltene Diazoniumlösung wurde dann in 2 n-Schwefelsäure eingetropft und verkocht. Der nach dem Erkalten abgesaugte *m-Hydroxybenzaldehyd* wurde in Äther gelöst, mit verd. NaOH ausgeschüttelt und durch Ansäuern ausgefällt. Schmp. 103—104°, Ausb.: 120 g.

2-Nitro-3-methoxybenzaldehyd: m-Hydroxybenzaldehyd wurde mit Dimethylsulfat methyliert und 20 g m-Methoxybenzaldehyd durch vorsichtiges Auflösen in einem auf — 10° gekühlten Gemisch von 50 ml konz. HNO_3 und

30 ml konz. H_2SO_4 nitriert. Nachdem noch 30 Min. stehen gelassen worden war, wurde in Eiswasser eingegossen, das Gemisch der isomeren Nitroaldehyde abgesaugt und der erwünschte *2-Nitro-3-methoxybenzaldehyd* durch Umkristallisieren aus Benzol (17 ml) von den Isomeren getrennt. Er schmolz nach zweimaligem Umkristallisieren aus Eisessig bei 102°, Ausb.: 6 g.

2-Amino-3-methoxybenzaldoxim: 22 g 2-Nitro-3-methoxybenzaldehyd wurden in 360 ml Wasser unter Zusatz von $NaHSO_3$ durch Umschütteln in Lösung gebracht. Die *Bisulfitverbindung* wurde mit einer Lösung von 170 g $FeSO_4 \cdot 7\ H_2O$, dann mit Na_2CO_3-Lösung bis zur alkalischen Reaktion versetzt und 2 Stdn. gekocht. Der filtrierten Reaktionsflüssigkeit konnten durch Extraktion mit Äther 12 g 2-Aminomethoxybenzaldehyd entzogen werden. Er wurde sofort in 40 ml Alkohol gelöst und mit 15 g Hydroxylamin-hydrochlorid und 20 ml konz. Na_2CO_3-Lösung versetzt. Nach 4stdg. Erhitzen auf dem Wasserbad wurde mit Wasser verdünnt und abgesaugt. 8.6 g *2-Amino-3-methoxybenzaldoxim*, Schmp. 140,5°.

2-Amino-3-methoxybenzylamin-dihydrochlorid: 3.7 g Oxim wurden mit *Raney*-Ni in alkohol. Lösung bei 750 Torr hydriert. Nach 2 Stdn. kam die Wasserstoffaufnahme nach Aufnahme ungefähr der ber. Menge H_2 zum Stillstand. Nach Filtration wurde der Alkohol in N_2-Atmosphäre abgedampft, der Rückstand mit Äther ausgeschüttelt, die *Base* in HCl übergeführt und nochmals alkalisch ausgeäthert. Das *2-Amino-3-methoxybenzylamin* ging bei 0,5 Torr und 90–100° (Luftbadtemp.) als CO_2 lebhaft anziehendes Öl über. Sein *Dihydrochlorid* schmolz u. Zers. bei 206—209°.

$C_8H_{12}N_2O \cdot 2\ HCl$. Ber. Cl′ 31,6. Gef. Cl′ 31,16.

2-Nitro-4-methoxybenzaldoxim: Das Oxim wurde nach einer Vorschrift von *Woodward*[15] dargestellt. Da es dabei in harziger Form anfällt, spalteten wir es mit Ferriammonsulfat und trieben den *2-Nitro-4-methoxybenzaldehyd* mit Wasserdampf über; zur Abtrennung von mitübergehendem m-Nitroanisol wurde die Bisulfitverbindung herangezogen. Der Aldehyd schmolz nach Umkristallisieren aus $CHCl_3$-Petroläther bei 92–93°. 40 g des Aldehyds gaben nach Umsetzung mit Hydroxylamin-hydrochlorid und Na-Acetat in Alkohol *2-Nitro-4-methoxybenzaldoxim*, das durch zweimalige Sublimation gereinigt wurde. 15 g, Schmp. 119—120°.

2-Amino-4-methoxybenzaldoxim: 15 g Oxim wurden mit 2 g Ätznatron in 20 ml H_2O gelöst und zu einer Lösung von 33 g Ferrosulfat und 10 g NaOH in 200 ml H_2O zugetropft. Das Gemisch wurde 30 Min. auf dem Wasserbad erwärmt und aus dem Filtrat vom Eisenniederschlag durch Einleiten von CO_2 das *2-Amino-4-methoxybenzaldoxim* ausgefällt. 8 g, Schmp. (aus Methanol): 143°.

2-Amino-4-methoxybenzylamin: Die katalyt. Hydrierung wurde wie oben durchgeführt. Das Amin gab das schon auf S. 1160 beschriebene *Dihydrochlorid*.

---

[15] *R. B. Woodward, F. E. Bader, H. Bickel, A. J. Frey* und *R. H. Kierstad*, Tetrahedron **2**, 22 (1958).

Synthesen von Heterocyclen, 28. Mitt.:

Über Azokörper der Pyronocumarine

Von

E. Nölken und E. Ziegler

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 28. Oktober 1960)

Es wird über das Verhalten einiger Azokörper der Pyronocumarine gegen Lauge berichtet.

Azokörper der 4-Hydroxy-2-pyrono-cyclene lassen sich, wie in der 26. Mitt. dieser Reihe[1] gezeigt worden ist, durch alkohol. Lauge in Cyclen-4-pyridazoncarbonsäuren-(3) umwandeln. Komplizierter verlaufen analoge Reaktionen an Azokörpern des 4′-Hydroxy-(1,2-pyrono-5′,6′: 3,4-cumarins) (III und IV) und des 4′-Hydroxy-[1,2-pyrono-5′,6′: 3,4-(5,6,7,8-tetrahydrocumarins)] (X und XI).

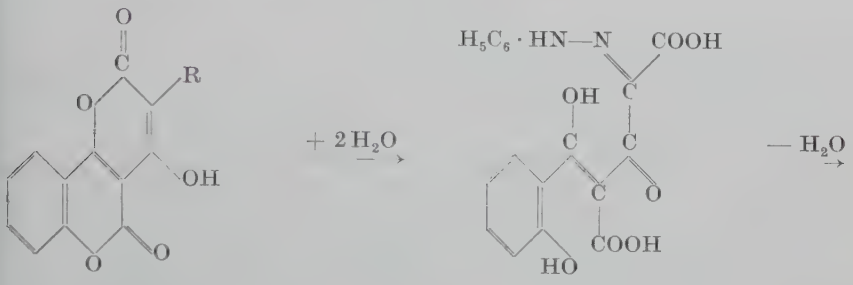
4′-Hydroxy-(1,2-pyrono-5′,6′: 3,4-cumarin) II kann nach *E. Ziegler, H. Junek* und *G. Wildtgrube*[2] aus 4-Hydroxycumarin und verschiedenen Malonsäurederivaten aufgebaut werden. Da bei diesen Synthesen die Möglichkeit zur Bildung höhermolekularer Produkte besteht, wurde für die zu beschreibenden Versuche diese Grundsubstanz II aus der entsprechenden Benzylverbindung[3] I durch Entbenzylierung mit $AlCl_3$ dargestellt. Die Verbindung II läßt sich mit Diazoniumsalzen quantitativ zu den Azokörpern III und IV umsetzen. Dies ist auch beim 4′-Hydroxy-6,8-dichlor-(1,2-pyrono-5′,6′: 3,4-cumarin) und Benzoldiazoniumchlorid der Fall.

Erhitzt man den Azokörper III mit alkohol. KOH, so tritt nach etwa 15 bis 20 Min. durch hydrolytische Spaltung Lösung ein. Die bei

---

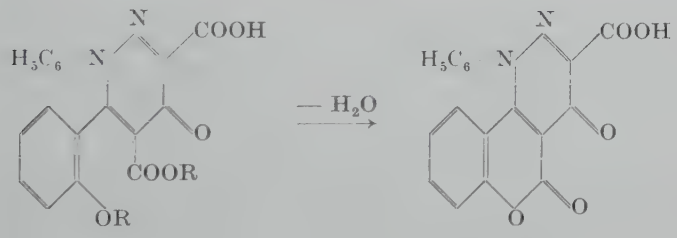
[1] *E. Ziegler* und *E. Nölken*, Mh. Chem. **91**, 850 (1960).
[2] Mh. Chem. **87**, 386 (1956).
[3] *E. Ziegler, G. Wildtgrube* und *H. Junek*, Mh. Chem. **87**, 439 (1956).

diesem Vorgang zu erwartende 1-Phenyl-4-keto-6-(o-hydroxyphenyl)-pyridazin-3,5-dicarbonsäure VI kann jedoch nicht rein erhalten werden, denn bei ihrer Kristallisation aus Nitrobenzol tritt teils Decarboxylierung, teils Ringschluß zu VIII ein. Ihre Existenz läßt sich aber einwandfrei durch Methylierung mit Dimethylsulfat zu VII beweisen. Die



I: R = $CH_2C_6H_5$
II: R = H
III: R = $N_2 \cdot C_6H_5$
IV: R = $N_2 \cdot C_6H_4 \cdot NO_2$ (p)

V

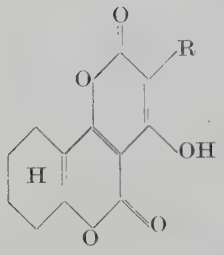


VI: R = H
VII: R = CH_3

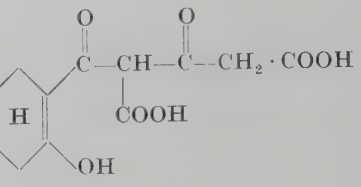
VIII

in 3-Stellung befindliche Carboxylgruppe wird hierbei nicht erfaßt, was mit dem analogen Verhalten der Cyclen-4-pyridazoncarbonsäure-(3) gegenüber dem gleichen Reagens übereinstimmt. Die Dicarbonsäure VI cyclisiert sich beim kurzen Erhitzen mit Essigsäureanhydrid glatt zum Pyridazonocumarin VIII.

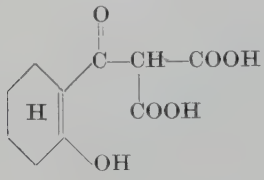
Komplizierter verläuft die Umsetzung zwischen Benzoldiazoniumsulfat und 4′-Hydroxy-(1,2-pyrono-5′,6′: 3,4-tetrahydrocumarin) IX. In 2 n Sodalösung unterliegt IX vorerst der Hydrolyse und Säurespaltung (XII und XIII), wobei XIII dann durch Kupplung unter Decarboxylierung und gleichzeitigem Ringschluß (analog V → VI) in 1-Phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-cinnolon-(4) XIV übergeht. In 0,2 bis 0,5 n Sodalösung können dagegen die Azokörper X und XI in Substanz erhalten werden.



IX: R = H
X: R = $N_2C_6H_5$
XI: R = $N_2C_6H_4 \cdot NO_2$ (p)

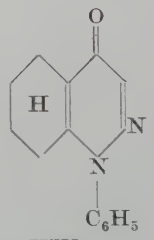


XII



XIII

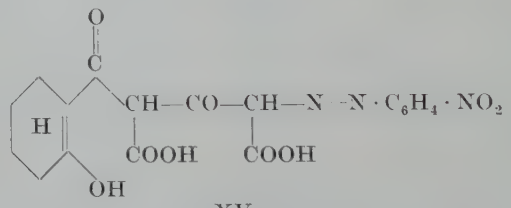
$\xrightarrow[-2\,CO_2]{(N_2 \cdot C_6H_5)^{(+)}}$



XIV

Bei der Behandlung des Azokörpers XI mit Alkali setzt ebenfalls primär Hydrolyse und dann Zerfall bis zum p-Nitrophenylhydrazon des Methylglyoxals XVI ein.

XI $\longrightarrow$



XV

$CH_3 \cdot CO \cdot CH{=}N \cdot NH \cdot C_6H_4 \cdot NO_2$ (p)

XVI

Die vorliegende Arbeit wurde mit Unterstützung der *J. R. Geigy A.G.*, Basel, durchgeführt, für die wir danken.

Experimenteller Teil

1. *4'-Hydroxy-(1,2-pyrono-5',6':3,4-cumarin)*[2] *II.*

7 g der entsprechenden Benzylverbindung[3](I) werden mit 17 g $AlCl_3$ vermischt und 15 Min. auf 160° erhitzt. Nach Zersetzen der Schmelze wird das Rohprodukt mit Lauge behandelt und der gelöste Anteil mit HCl gefällt. Ausb. 4,6 g (92% d. Th.), Schmp. 248—250°.

$C_{12}H_6O_5$. Ber. C 62,61, H 2,62. Gef. C 62,80, H 2,50.

2. *3'-Benzolazo-4'-hydroxy-(1,2-pyrono-5',6':3,4-cumarin) III.*

1,2 g Pyronocumarin II werden mit der nötigen Menge Benzoldiazoniumsulfat gekuppelt und 12 Stdn. stehen gelassen. Aus Dioxan, Xylol oder Eisessig Platten vom Schmp. 243°. Ausb. 1,7 g (98% d. Th.).

$C_{18}H_{10}N_2O_5$. Ber. C 64,67, H 3,02, N 8,38.
Gef. C 64,49, H 3,13, N 8,16.

3. *3'-(p-Nitrobenzolazo)-4'-hydroxy-(1,2-pyrono-5',6':3,4-cumarin) IV.*

2,4 g Pyronocumarin II werden in 31 ml 2 n Sodalösung gelöst und bei 0 mit der Diazokomponente versetzt. Ausb. quantitativ. Aus Nitrobenzol Platten vom Schmp. 292°.

$C_{18}H_9N_3O_7$. Ber. C 57,00, H 2,39, N 11,08.
Gef. C 57,02, H 2,28, N 10,99.

4. *3'-Phenylazo-4'-hydroxy-6,8-dichlor-(1,2-pyrono-5',6':3,4-cumarin)*

Die Kupplung des 6,8-Dichlor-pyronocumarins mit Benzoldiazoniumchlorid verläuft quantitativ. Aus Tetrachloräthan oder Dioxan verwachsene Kristalle vom Schmp. 265°.

$C_{18}H_8Cl_2N_2O_5$. Ber. C 53,62, H 2,00, N 6,95, Cl 17,59.
Gef. C 53,38, H 2,06, N 6,93, Cl 17,36.

5. *1-Phenyl-4-keto-5-carbomethoxy-6-(o-methoxyphenyl)-pyridazin-3-carbonsäure VII.*

1,57 g 3'-Phenylazo-4'-hydroxy-(1,2-pyrono-5',6':3,4-cumarin) III werden in 40 ml Äthanol aufgeschlämmt, 2,8 g KOH in 8 ml H_2O zugefügt und diese Mischung 20 Min. auf 100° erhitzt, wobei Lösung erfolgt. Nach Zugabe von 60 ml H_2O werden 6,3 g Dimethylsulfat portionsweise zugegeben, dann mit 500 ml H_2O versetzt, angesäuert und der Ansatz 24 Stdn. stehen gelassen. Rohausb. 1,2 g (63% d. Th.). Aus Alkohol, Butanol oder Chlorbenzol farblose Quader vom Schmp. 210°. Die Verbindung VII ist löslich in Bicarbonat.

$C_{20}H_{16}N_2O_6$. Ber. C 63,15, H 4,24, N 7,37.
Gef. C 63,14, H 4,28, N 7,39.

6. *1-Phenyl-3-carboxy-4-oxo-cumarino[3,4-c]pyridazin VIII.*

0,77 g Phenylazokörper III werden, so wie unter 5. beschrieben, hydrolysiert, dann aber der Alkohol im Vak. abdestilliert und der Rückstand (VI) mit HCl angesäuert. Diesen bicarbonatlöslichen Rückstand erhitzt man 5 Min. mit Essigsäureanhydrid, aus dem nach dem Erkalten VIII kristallisiert. Ausb. 0,6 g (78% d. Th.). Aus viel Eisessig lange Spieße, aus Phenylacetat Platten vom Schmp. 237° (u. Zers.).

$C_{18}H_{10}N_2O_5$. Ber. C 64,67, H 3,01, N 8,38.
Gef. C 64,65, H 2,99, N 8,28.

7. *4'-Hydroxy-[1,2-pyrono-5',6':3,4-(5,6,7,8-tetrahydrocumarin)] IX.*

a) 15 g der entsprechenden 3'-Benzylverbindung[4] werden mit 36,6 g $AlCl_3$ vermischt und innerhalb von 10 Min. auf 140–160° erhitzt. Das durch Zer-

[4] *E. Ziegler, H. Junek* und *E. Nölken*, Mh. Chem. **89**, 678 (1958).

setzen mit HCl gewonnene Rohprodukt wird mit etwa 500 ml 0,2 n Sodalösung ausgezogen und so 8 g (70% d. Th.) an IX erhalten. Aus Dioxan oder Äthanol Latten vom Schmp. 207°.

b) In diesem Falle werden 8,3 g 4-Hydroxy-tetrahydrocumarin[4] mit 18,7 g Malonsäurediphenylester und 9,5 g Phenol 25 Min. auf 220° erhitzt und die Schmelze dann mit 60 ml Alkohol verrieben. Ausb. 6,5 g (55% d. Th.). In Dioxan-Alkohol weinrote $FeCl_3$-Reaktion.

$C_{12}H_{10}O_5$. Ber. C 61,54, H 4,30. Gef. C 61,65, H 4,31.

8. *3'-Benzolazo-4'-hydroxy-[1,2-pyrano-5',6':3,4-(5,6,7,8-tetrahydrocumarin)] X.*

5,2 g der Verbindung IX werden in 250 ml 0,5 n Sodalösung gelöst, bei 18° mit Benzoldiazoniumsulfatlösung gekuppelt und nach etwa 10 Min. neutralisiert. Ausb. 7,1 g (94% d. Th.). Aus Xylol oder Dioxan Kristalle vom Schmp. 232°.

$C_{18}H_{14}N_2O_5$. Ber. C 63,90, H 4,17, N 8,28.
Gef. C 64,24, H 4,26, N 8,08.

9. *1-Phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-cinnolon-(4) XIV.*

2,8 g 4'-Hydroxy-(1,2-pyrono-5',6': 3,4-tetrahydrocumarin) IX werden in 420 ml 2 n Sodalösung gelöst, vom Ungelösten filtriert, auf 10° gekühlt und mit der entsprechenden Menge Benzoldiazoniumsulfat-lösung versetzt. Nach 5 Min. wird zersetzt, getrocknet (2,8 g) und das gefärbte Rohprodukt mit Xylol angerieben. Aus Benzol farblose Platten, aus Cyclohexanolacetat Nadeln vom Schmp. 242—243°.

$C_{14}H_{14}N_2O$. Ber. C 74,31, H 6,24, N 12,38.
Gef. C 74,60, H 6,01, N 12,10.

10. *3'-(p-Nitrobenzolazo)-4'-hydroxy-(1,2-pyrono-5',6': 3,4-tetrahydrocumarin) XI*

Man löst 1 g des Grundkörpers IX in 120 ml 0,2 n Sodalösung und kuppelt bei 0° mit der entsprechenden Azokomponente. Nach 20 Min. wird neutralisiert. Ausb. quantitativ. Aus Phenylacetat, Eisessig oder Nitrobenzol Platten, aus Dioxan oder Cyclohexanolacetat Nadeln vom Schmp. 246° (u. Zers.).

$C_{18}H_{13}N_3O_7$. Ber. C 56,40, H 3,42, N 10,96.
Gef. C 56,36, H 3,53, N 10,96.

11. *Methylglyoxal-ω-(4-nitrophenylhydrazon) XVI*

0,4 g des Azokörpers XI werden in 90 ml heißem Dioxan-H_2O (7:3) gelöst, dann 1,5 ml 2 n NaOH zugegeben, 30 Min. erhitzt, filtriert und im Vak. die Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wird mit Alkohol versetzt, wobei er zum Großteil in Lösung geht, nochmals filtriert und das Filtrat wieder eingeengt. Aus Benzol gelbe Balken vom Schmp. 149°. Ausb. 0,15 g (68% d. Th.).

$C_9H_9N_3O_3$. Ber. C 52,17, H 4,38, N 20,28.
Gef. C 52,26, H 4,20, N 20,40.

Über die Umsetzung von Diäthylphosphit mit o-Chinolacetaten*

Von

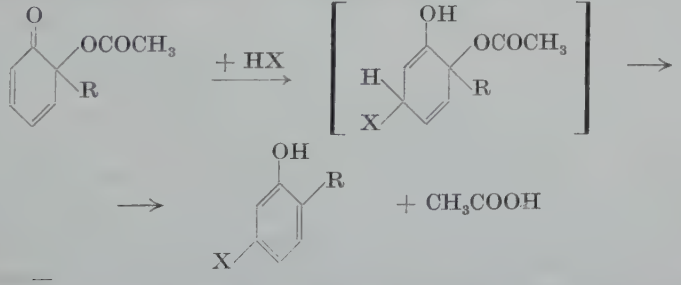
E. Fulmek†, A. Siegel, F. Wessely und Helene Clodi**

Aus dem Organisch-chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 19. Oktober 1960)

Die Umsetzung von Diäthylphosphit mit o-Chinolacetaten in einer Lösung von Natriumäthoxyd führt in Form einer 1,4-Addition an das Doppelbindungssystem der o-Chinolacetate unter formaler Abspaltung von Essigsäure zu m-Hydroxyarylphosphonsäureestern, durch deren Verseifung man die entsprechenden freien Säuren erhalten kann.

Wie in einer Reihe von an unserem Institut ausgeführten Arbeiten[1] gezeigt werden konnte, verhalten sich o-Chinolacetate, z. B. I—IV, gegenüber verschiedenen Stoffklassen — z. B. Malonestern, Aminen, Cyaniden u. ä. — wie gewöhnliche ungesättigte Ketone, indem sie die genannten Stoffe nach dem Schema einer 1,4-Addition anlagern. Die isolierbaren Reaktionsprodukte weisen allerdings meist eine aromatische Struktur auf, die man formal als das Ergebnis einer Essigsäureabspaltung aus dem vielleicht primär gebildeten Additionsprodukt auffassen kann.



* Der wesentliche Inhalt dieser Arbeit wurde als versiegeltes Schreiben am 26. November 1959 bei der Österreichischen Akademie der Wissenschaften deponiert.

** Herrn Prof. Dr. *Hans Molitor* zum 65. Geburtstag. *F. W.*

[1] Zum Beispiel *A. Siegel, P. Stockhammer* und *F. Wessely*, Mh. Chem. **88**, 228 (1957).

Zu den Substanzen, die befähigt sind, sich an Doppelbindungssysteme anzulagern, gehört auch, wie *A. N. Pudovik* u. Mitarb.[2] als erste beschrieben haben, das Diäthylphosphit. Man kann annehmen, daß bei diesem ein Gleichgewicht zwischen der Form des Dialkylphosphits und der des Dialkylphosphonats vorliegt, das normalerweise weitgehend auf der Seite der letztgenannten Form liegt:

In Anwesenheit tertiärer Basen oder mit Natriumalkoxyd sowie nach Umsetzung mit metallischem Natrium vermag Diäthylphosphit als stark nukleophiles Reagens zu fungieren. Die Reaktivität der Alkaliderivate von Dialkylphosphit gegenüber Alkylhalogeniden wurde bereits von *A. Michaelis* und *Th. Becker*[3] beschrieben. Es kommt bei dieser Reaktion zur Bildung von Estern entsprechender Alkylphosphonsäuren. An aktivierte Doppelbindungen, wie an das C=C—C=O-System α,β-ungesättigter Ketone, wird Diäthylphosphit in stark alkalischem Milieu addiert, wobei 3-Oxo-alkylphosphonsäuren entstehen. Anwendung eines Überschusses von Dialkylphosphit führt zur Bildung von Diphosphonsäureestern[4].

Ausgehend von diesen Tatsachen, haben wir nun Versuche unternommen, o-Chinolacetate mit Diäthylphosphit umzusetzen. Hierbei ergab sich, daß unter Einhaltung bestimmter Reaktionsbedingungen im allgemeinen tatsächlich die zu erwartenden Phosphonsäureester (Ia—IVa) in etwa 40proz. Ausbeute entstehen.

In Abwandlung der von *A. N. Pudovik* u. Mitarb.[2] beschriebenen Versuchsanordnung haben wir einen 4fach molaren Überschuß von Diäthylphosphit und Natriumäthoxyd, in absolutem Äthanol gelöst, angewandt und mit einer äthanolischen Lösung des o-Chinolacetats umgesetzt. Diese Änderung erwies sich als notwendig, da nach den von *A. N. Pudovik* beschriebenen Versuchsbedingungen (Anwendung äquivalenter Mengen an Diäthylphosphit) immer beträchtliche Anteile des eingesetzten o-Chinolacetats unumgesetzt blieben.

Die bei α,β-ungesättigten Ketonen bei Anwendung eines Überschusses von Diäthylphosphit gewöhnlich zu beobachtende Bildung von Diphosphonsäureestern war in unserem Fall nicht zu beobachten, da ja durch den spontanen Übergang in ein aromatisches System keine weitere reaktionsfähige Doppelbindung mehr übrigbleibt.

---

[2] *A. N. Pudovik* und *B. A. Arbuzov*, Doklady Akad. Nauk SSSR. **73**, 327, 499 (1955).

[3] *A. Michaelis* und *Th. Becker*, Ber. dtsch. chem. Ges. **30**, 1003 (1897).

[4] *L. D. Freedman* und *G. O. Doak*, Chem. Rev. **57**, 488 (1957).

Die so dargestellten und nach der im experimentellen Teil näher beschriebenen Aufarbeitung isolierten Reaktionsprodukte waren in allen Fällen weiße, kristallisierte, im Vakuum destillierbare Verbindungen, denen auf Grund der Analysenergebnisse und der Tatsache ihrer Verseifbarkeit mit konz. Salzsäure zu den entsprechenden Säuren die Struktur von Hydroxyaryl-phosphonsäureestern zuzuordnen war.

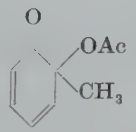
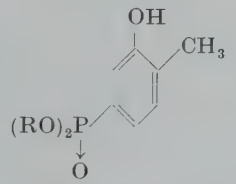
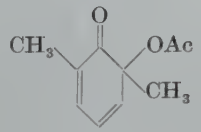
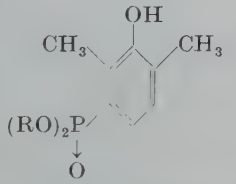
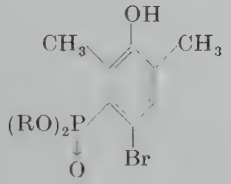
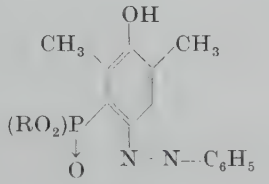
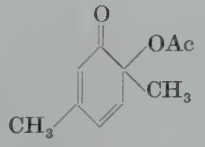
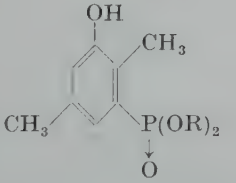
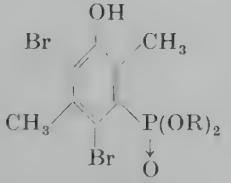
Die Stellung der einzelnen Substituenden in diesen Verbindungen ergibt sich aus den folgenden Befunden: Bei der erwähnten Verseifung mit konz. Salzsäure trat bei den Dimethylderivaten (IIa, IIIa, IVa) in geringem Umfang auch eine Abspaltung der Phosphonsäuregruppe ein und die so gebildeten identifizierten Dimethylphenole zeigten, daß bei der Anlagerung keine Änderung in der Stellung der Methylgruppen gegenüber dem verwendeten o-Chinolacetat eingetreten und aus der Ketogruppe des o-Chinolacetates die phenolische Hydroxylgruppe entstanden war.

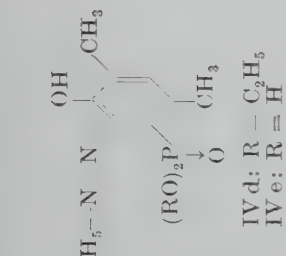
In bezug auf die relative Stellung der Phosphonsäuregruppe zur Hydroxylgruppe in den einzelnen Estern war in Analogie zu den bisher beschriebenen Additionsverbindungen der o-Chinolacetate (1,4-Addition) die Struktur von m-Hydroxyaryl-phosphonsäureestern anzunehmen. Eine Ausnahme bildet hierbei der aus 2,5-Dimethyl-o-chinolacetat (III) gebildete Ester IIIa, da ja hier wegen Besetzung der 4-Stellung des konjugierten Systems keine 1,4-Addition stattfinden kann. Doch zeigten die Versuchsergebnisse der Bromierung nach *B. Smith*[5], daß auch hier ein m-Hydroxyphenylphosphonsäureester vorliegt, es also wahrscheinlich zu einer 1,6-Addition an das doppelt ungesättigte Ketonsystem des o-Chinolacetates gekommen war. Bei den Reaktionsprodukten des Diäthylphosphits mit den anderen untersuchten o-Chinolacetaten (I, II, IV) standen die Ergebnisse der Bromierung im Einklang mit den aus dem Schema einer 1,4-Addition zu erwartenden Formeln. Auch die Kupplungsfähigkeit mit diazotierter Sulfanilsäure und mit Phenyldiazoniumchlorid zeigte bei den untersuchten Estern im Einklang mit der angenommenen Formel eine freie o- bzw. p-Stellung an.

Wie bereits erwähnt, führt die Verseifung der erhaltenen Ester mit konz. Salzsäure zu freien m-Hydroxyarylphosphonsäuren, die als undestillierbare, farblose kristallisierte Substanzen anfielen, wobei sich allerdings die Reinigung durch Umkristallisieren nicht als sehr günstig erwies.

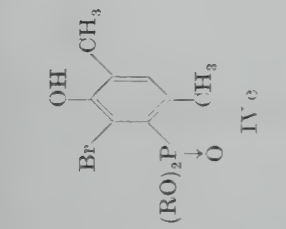
Es ist also durch die Reaktion von Diäthylphosphit mit o-Chinolacetaten in Natriumalkoholatlösung die Möglichkeit gegeben, zu den Estern von m-Hydroxyarylphosphonsäuren zu gelangen. Eine Synthese der von uns so dargestellten Mono- und Dimethyl-hydroxyphenylphosphonsäureester oder der entsprechenden Säuren auf anderem Weg ist unseres Wissens bisher nicht durchgeführt worden. Eine prinzipielle

[5] *B. Smith*, Acta Chem. Scand. **11**, 839 (1957).

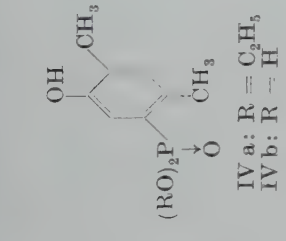
Chinolacetat	mit Diäthylphosphit gebildeter Ester bzw. entsprech. Säure	Produkt der Bromierung des Esters	Produkt der Kupplung des Esters mit Phenyldiazoniumchlorid
			
I	I a: $R = C_2H_5$ I b: $R = H$		
			
II	II a: $R = C_2H_5$ II b: $R = H$	II c	II d
			
III	III a: $R = C_2H_5$ III b: $R = H$	III c	



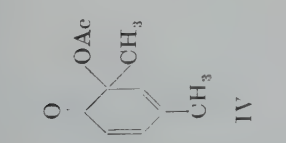
IV d: R = C_2H_5
IV e: R = H



IV c



IV a: R = C_2H_5
IV b: R = H



IV

Möglichkeit hierzu wäre die Hydrolyse von diazotierten Aminoaryl-phosphonsäuren, wie sie *G. O. Doak* und *L. D. Freedman*[6] sowie *V. L. Bell* und *G. M. Kosolapoff*[7] zur Darstellung der m- und der p-Hydroxyphenylphosphonsäure benützten und *A. Michaelis*[8] bei der diazotierten 3-Amino-4-methylphenylphosphonsäure versuchte. Doch erhielten die Autoren im ersten Fall nur mäßige Ausbeuten; im zweiten Fall wurde nur eine Verbindung undefinierter Zusammensetzung gebildet.

Experimenteller Teil

Umsetzung der o-Chinolacetate mit Diäthylphosphit

Zu 16 g Diäthylphosphit wurde eine Lösung von 2,7 g Na in 25 ml absol. Äthanol bei Zimmertemp. zugesetzt und anschließend eine Lösung von 5 g des o-Chinolacetates in möglichst wenig absol. Äthanol unter Rühren zutropfen gelassen. Dabei kommt es zu einer merklichen Erwärmung der Lösung. Sie wurde anschließend 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen fiel bisweilen ein weißer Niederschlag aus, der beim Erwärmen aber wieder in Lösung ging und nicht besonders abgetrennt werden muß. Nach dem Abdestillieren des Alkohols verblieb ein fester Rückstand, der sich beim Behandeln mit Wasser unter alkal. Reaktion teilweise auflöste. Zu diesem Gemisch fügten wir bis zum Eintreten stark saurer Reaktion HCl zu und schüttelten mit Äther aus. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels erhielten wir ein gelbes Öl, das bei der Destillation im Kugelrohr die erwarteten Hydroxyarylphosphonsäureester (s. Tab.) im Siedebereich von 180—200° bei 0,2 Torr als farblose oder schwach gelbe Öle ergab, die nach einigem Stehen erstarrten und durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Petroläther-Äther gereinigt werden konnten. Ausb. etwa 40% d. Th.

[6] *G. O. Doak* und *L. D. Freedman*, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 753 (1952).

[7] *V. L. Bell* und *G. M. Kosolapoff*, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 4901 (1953).

[8] *A. Michaelis*, Ann. Chem. **293**, 261 (1896).

Verseifung der gebildeten Hydroxyaryl-phosphonsäureester

Die Hydroxyaryl-phosphonsäureester wurden 5 Stdn. mit konstant siedender HCl unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Eindampfen des Reaktionsgemisches im Vak. hinterblieb ein fester Rückstand, der durch mehrmaliges, sehr verlustreiches Umkristallisieren aus 6 n-HCl farblose Kristalle der entsprechenden Phosphonsäuren ergab.

Bei der Verseifung der aus Dimethylchinolacetaten gebildeten Arylphosphonsäureester schieden sich im Rückflußkühler geringe Mengen an farblosen Ölen bzw. Kristallen ab, die durch Wasserdampfdestillation abgetrennt und durch Vergleich mit authentischen Präparaten als 2.4- bzw. 2.5- oder 2,6-Dimethylphenol identifiziert werden konnten.

Bromierung der gebildeten Hydroxyaryl-phosphonsäureester

Die gebildeten Hydroxyaryl-phosphonsäureester wurden nach der Methode von *B. Smith*[5] mit einer Bromat-Bromid-Lösung in stark saurem Milieu bromiert. Hierbei wurden die verbrauchten Äquivalente Brom maßanalytisch ermittelt. Zur präparativen Darstellung der gebildeten Bromverbindungen wurde die salzsaure Lösung mit $NaHCO_3$ neutralisiert und anschließend mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels konnte aus der so erhaltenen äther. Lösung ein gelbes Öl gewonnen werden, das bei der Vakuumdestillation im Kugelrohr bei etwa 140—150°/0,1 Torr destillierte und hierbei die unten näher beschriebenen Bromverbindungen ergab.

Umsetzung der Hydroxyaryl-phosphonsäureester mit Phenyldiazoniumchlorid

Die Dimethylhydroxyphenyl-phosphonsäureester IIa und IVa wurden mit einer Lösung von Phenyldiazoniumchlorid nach der üblichen Methode umgesetzt. Es fiel hierbei jeweils ein rot gefärbtes Produkt aus, das in Äther aufgenommen wurde. Nach dem Abdestillieren des Äthers konnten durch Umkristallisieren aus Wasser-Äthanol orangerote Kristalle erhalten werden, deren Analysenergebnisse mit den für die entsprechenden Azoverbindungen (IId und IVd) zu erwartenden Werten übereinstimmten.

Aus der Azoverbindung IVd konnte durch 5stdg. Erhitzen mit konz. HCl die entsprechende freie Phosphonsäure erhalten werden. Es verblieb nach Abdestillieren der Salzsäure im Vak. ein roter Rückstand, der in $NaHCO_3$-Lösung aufgenommen wurde. Aus dieser Lösung fielen beim Stehen im Eisschrank rote Kristalle eines Natriumsalzes aus. Durch Ansäuern der alkal. Lösung wurde die freie Säure IVe erhalten, die aus konz. HCl umkristallisiert werden konnte.

Beschreibung der Reaktionsprodukte

Ia: *3-Hydroxy-4-methylphenyl-2-phosphonsäure-diäthylester:* Schmp.: 59—62°.

$C_{11}H_{17}O_4P$. Ber. C 54,09, H 6,99. Gef. C 53,80, H 6,85.

Bei der Verseifung von Ia entstand Ib: *3-Hydroxy-4-methylphenyl-2-phosphonsäure:* Schmp. 177 -179°.

IIa: *3-Hydroxy-2,4-dimethylphenyl-phosphonsäurediäthylester:* Schmp. 91°.

$C_{12}H_{19}O_4P$. Ber. C 55,79, H 7,49. Gef. C 56,02, H 7,71.

Bei der Verseifung von IIa entstand IIb.

Bei der Bromierung wurde ein Äquivalent Brom aufgenommen und es entstand IIc.

Kupplung mit Phenyldiazoniumchlorid führte zu IId.

IIb: *3-Hydroxy-2,4-dimethyl-2-phenylphosphonsäure:* Schmp. 197–200°. *S-Benzylisothiuroniumsalz* dieser Säure (dargestellt nach der Methode von *E. Chambers* und *G. E. Watt*[9]): Schmp. 203°.

IIc: *6-Brom-3-hydroxy-2,4-dimethylphenyl-phosphonsäureester:* farbloses Öl.

$C_{12}H_{18}BrO_4P$. Ber. Br 23,70, P 9,20. Gef. Br 23,20, P 9,59.

IId: *6-Phenylazo-3-hydroxy-2,4-dimethylphenyl-phosphonsäureester:* orangerote Kristalle; Schmp. 127°.

$C_{18}H_{23}O_4N_2P$. Ber. N 7,73. Gef. N 7,76.

IIIa: *3-Hydroxy-2,5-dimethylphenyl-phosphonsäurediäthylester:* Schmelzpunkt 92—93°.

$C_{12}H_{19}O_4P$. Ber. C 55,79, H 7,49. Gef. C 55,62, H 7,62.

Bei der Verseifung von IIIa entstand IIIb. Bei der Bromierung wurden zwei Äquivalente Brom aufgenommen und es entstand IIIc.

IIIb: *3-Hydroxy-2,5-dimethylphenyl-phosphonsäure:* Schmp. 236–237°. *S-Benzylisothiuroniumsalz* dieser Säure: Schmp. 170°.

IIIc: *4,6-Dibrom-3-hydroxy-2,5-dimethylphenyl-phosphonsäureester*: farbloses Öl.

$C_{12}H_{17}Br_2O_4P$. Ber. 38,41, P 7,45. Gef. Br 36,47, P 7,59.

IVa: *5-Hydroxy-2,4-dimethylphenyl-phosphonsäurediäthylester:* Schmelzpunkt 113—115°.

$C_{12}H_{19}O_4P$. Ber. C 55,79, H 7,49. Gef. C 55,70, H 7,51.

Bei der Verseifung von IVa entstand IVb; bei der Bromierung nahm IVa ein Äquivalent Brom auf und es entstand IVc.

IVb: *5-Hydroxy-2,4-dimethylphenyl-phosphonsäure:* Schmp. 228—230°. *S-Benzylisothiuroniumsalz* dieser Säure: Schmp. 235°.

IVc: *6-Brom-5-hydroxy-2,4-dimethylphenyl-2-phosphonsäureester:* Schmp. 96 bis 98°.

$C_{12}H_{18}BrO_4P$. Ber. Br 23,70, P 9,20. Gef. Br 23,13, P 9,12.

IVd: *6-Phenylazo-5-hydroxy-2,4-dimethylphenyl-phosphonsäureester:* Schmp. 115°.

$C_{18}H_{23}N_2O_4P$. Ber. C 59,67, H 6,39, N 7,73.
Gef. C 59,03, H 6,50, N 7,79.

IVe: *6-Phenylazo-5 hydroxy-2,4-dimethyl-phenylphosphonsäure:* Schmp. 198 bis 200°.

$C_{14}H_{15}N_2O_4P$. Ber. N 9,15. Ger. N 8,97.

Die Analysen wurden von Herrn Doz. Dr. *G. Kainz* und Herrn *H. Bieler* im Mikrolaboratorium des Organisch-chemischen Instituts durchgeführt.

[9] *E. Chambers* und *G. E. Watt*, J. Org. Chem. **6**, 376 (1941).

Die Kristallstruktur einiger Hafnium-haltiger Phasen

Von

H. Boller, H. Nowotny und **A. Wittmann**

Aus den Instituten für Physikalische Chemie der Universität und der Technischen Hochschule Wien

(Eingegangen am 31. Oktober 1960)

Im System Hafnium—Aluminium werden neben der *Laves*-Phase $HfAl_2$ die Kristallarten $HfAl_3$, $Hf_{\sim 0,75}Al$ und Hf_4Al_3 nachgewiesen. Ein beobachtetes Hf_5Al_3 dürfte wieder eine metalloidstabilisierte Phase sein. Ferner wird im Bereich um 60 At.% Hafnium eine weitere, metastabile Phase festgestellt. Bei Hf_3Al scheint eine Ordnungsphase vorzuliegen. Hafnium löst Aluminium. $HfAl_3$ kristallisiert sowohl im $TiAl_3$- als auch im $ZrAl_3$-Typ. Hf_4Al_3 ist isotyp mit Zr_4Al_3. Hf_5Al_3 tritt als D 8_8-Typ auf.

Im System Hafnium—Zinn wird neben Hf_5Sn_3 noch $HfSn_2$ nachgewiesen. Außerdem läßt sich im Mittelbereich eine Phase beobachten, welche der analogen Hf-Al-Phase strukturell ähnlich ist. Die Struktur des $HfSn_2$ gehört zum $CrSi_2$-Typ.

Das System Hafnium—Aluminium

Über die Herstellung der Proben wurde bereits früher berichtet[1].

Die Phasen $HfAl_3$: In Legierungen mit 10, 20 und 25 At.% Hafnium treten zwei charakteristische Röntgenmuster auf, nämlich jene des DO_{22}- und DO_{23}-Typs. Das heißt, $HfAl_3$ bzw. eine Verbindung nahe dieser Zusammensetzung kristallisiert einerseits wie das homologe $ZrAl_3$, andrerseits wie das benachbarte $TaAl_3$. Die beiden Phasen dürften eine geringfügig verschiedene Zusammensetzung haben derart, daß die zu $ZrAl_3$ isotype Kristallart aluminiumreicher ist. Eine bei 600° C geglühte Legierung mit 10 At.% Hf enthält neben Aluminium bzw. Al-Mk[2] den DO_{23}-Typ; eine Probe mit 20 At.% Hf zeigt röntgenographisch die Muster des DO_{22}-

[1] *H. Boller, H. Nowotny* und *A. Wittmann*, Mh. Chem. **91**, 736 (1960).

[2] Es wird keine meßbare Änderung des Gitterparameters von Aluminium beobachtet. Die Löslichkeit von Hafnium in Aluminium ist sicher sehr gering.

und DO_{23}-Typs. Nach Glühen bei 750° C (20 Stdn.) verschwindet die DO_{22}-Struktur. Andrerseits ändert eine analoge Behandlung bei Legierungen mit 25 At.% Hf den Zustand nicht; die beiden Strukturen bleiben nebeneinander bestehen. Zum Beweise für die Existenz der beiden Kristallarten sei in Tab. 1 und 2 die Auswertung von Pulverdiagrammen mit DO_{22}- bzw. DO_{23}-Typ angeführt. Als Abmessungen für die Gitterparameter der Elementarzelle des DO_{23}-Typs ergeben sich: $a = 3{,}97_4$, $c = 17{,}1_2$ kX. E. und $c/a = 4{,}30_9$. Wie fast stets bei analogen Zr- und Hf-Phasen beobachtet, sind die Gitterkonstanten bzw. Elementarzellen für letztere kleiner[3]. Aus Tab. 2 geht die Auswertung der zweiten Form des $HfAl_3$ mit $TiAl_3$-Typ hervor. Daraus errechnet man die Gitterkonstanten: $a = 5{,}54_4$, $c = 8{,}87_0$ kX. E. und $c/a = 1{,}60_0$ bei flächenzentrierter Aufstellung: für die kleinere Zelle ist $a' = 3{,}92_0$ kX. E. Aus einer Legierung mit 25 At% Hf konnte ein Einkristall isoliert werden, von welchem eine DK-Aufnahme um die [100]-Achse obigen Befund voll bestätigt ($a = 5{,}56$ kX. E.).

Die Phase $HfAl_2$: Wie bereits berichtet[1], tritt diese Phase im C-14-Typ auf. Die Auswertung der *Laves*-Phase ist in Tab. 3 gegeben. Aus obigem Diagramm, das bis zu sehr hohen Glanzwinkeln scharfe Linien zeigt, findet man für $a = 5{,}22_3$, $c = 8{,}63_9$ kX. E. und $c/a = 1{,}65_4$. Diese Werte sind wegen der verwendeten CrKα-Strahlung zuverlässiger als die früher angegebenen (CuKα-Strahlung). Allerdings läßt sich ein sehr geringer homogener Bereich beobachten.

Im Mittelgebiet tritt eine sehr stabile Phase, etwa bei der Zusammensetzung $Hf_{\sim 0{,}75}Al$, mit einem relativ einfachen Muster auf. Bei rund 60 At.% Hf findet man im Röntgenogramm Hinweise auf eine weitere Kristallart, die auf Grund der diffusen Linien der Pulveraufnahme als wenig stabil anzusprechen ist. Dagegen bringt eine Glühbehandlung bei 1000° C (24 Stdn.) eine neue Verbindung zum Vorschein, die erstens einfach gebaut und zweitens wesentlich besser kristallisiert ist. Die Pulveraufnahme einer Legierung mit 57,5 At.% Hf läßt sich sehr gut mit einer hexagonalen Zelle indizieren; sie weist bezüglich der drei stärksten Interferenzen eine bemerkenswerte Ähnlichkeit mit der $D8_8$-Struktur auf. Die Probe enthält sonst nur noch eine ganz geringe Menge an $Hf_{\sim 0{,}75}Al$. Als Gitterparameter ergeben sich aus obiger Pulveraufnahme folgende Werte: $a = 5{,}32_0$, $c = 5{,}40_3$ kX. E. und $c/a = 1{,}01_6$ (Tab. 4).

Man sieht aus einem Vergleich mit der kürzlich von *C. G. Wilson, D. K. Thomas* und *F. J. Spooner*[4] ermittelten homologen Phase Zr_4Al_3 sofort, daß es sich hier um Isotypie handelt. Es wurden deshalb in Tab. 4 die für Zr_4Al_3 beobachteten Intensitäten den von uns gefundenen gegen-

[3] *H. Nowotny, F. Benesovsky* und *O. Schob*, Mh. Chem. **91**, 270 (1960).
[4] *C. G. Wilson, D. K. Thomas* und *F. J. Spooner*. Acta cryst. **13**, 56 (1960).

Tabelle 1. Auswertung einer Pulveraufnahme von $HfAl_3$ mit $ZrAl_3$-Typ und Intensitätsberechnung (CrKα-Strahlung

(*hkl*)	$10^3 \cdot \sin^2\vartheta$ ber.	$10^3 \cdot \sin^2\vartheta$ beob.	Intensität ber.*	Intensität beob.
(004)	71,4	71,4	45,8	ms
(101)	87,3	87,4	40,0	ms
(103)	122,9	122,6	19,1	s
(112)	183,4	—	0,0	—
(105)	194,3	194,9	18,2	m
(114)	237,0	236,5	56,9	sst
(008)	285,4	285,5	9,6	ms
(107)	301,3	301,4	3,8	ss
(116)	326,2	—	0,0	—
(200)	331,2	331,4	15,8	mst
(201)	335,7	335,6	5,7	s
(202)	349,0	—	0,0	—
(204)	402,6	402,9	7,4	ms
(211)	418,5	419,2	7,5	ms
(109)	444,1	444,3	6,1	ms⁻
(00,10)	446,0	—	0,0	—
(118)	451,0	453,8	5,8	m
(213)	454,1		5,2	
(206)	491,8	—	0,0	—
(215)	525,5	525,3	8,8	ms⁺
(11,10)	611,6	—	0,0	—
(208)	616,6	617,6	16,4	st
(10,11)	622,5	—	0,1	—
(217)	632,5	632,8	3,3	s
(00,12)	642,2	—	1,1	—
(220)	662,4	662,8	8,4	m
(222)	680,2	—	0,0	—
(224)	733,8	733,2	5,7	ms
(301)	749,7	750,0	3,2	s
(219)	775,3	775,2	12,0	m
(20,10)	777,2	—	0,0	—
(303)	785,3	785,4	2,7	ss
(11,12)	807,8	807,8	17,4	st
(226)	823,0	—	0,0	—
(310)	828,0	828,0	7,3	s
(312)	835,8	—	0,0	—
(10,13)	836,5	837,2	8,2	s⁺
(305)	856,7	856,0	5,6	s⁻
(314)	899,4	899,3	56,3	sst
(228)	947,8	947,5	38,6	st⁺
(21,11)	953,7	—	7,3	—
(307)	963,7	—	5,1	—
(20,12)	973,4	973,6	16,0	s

* Ohne Absorptionsfaktor

Tabelle 2. Auswertung einer Pulveraufnahme von $HfAl_3$ mit $TiAl_3$-Typ und Intensitätsberechnung (CrKα-Strahlung)

(*hkl*)	$10^3 \cdot \sin^2 \vartheta$ ber.	$10^3 \cdot \sin^2 \vartheta$ beob.	Intensität ber.	Intensität beob.
(002)	66,5	66,1	25,4	s
(111)	101,7	101,7	59,8	m
(200)	170,2	169,5	14,7	s
(113)	234,7	235,8	19,2	sst
(202)	236,7		56,8	
(004)	265,9	266,8	10,8	s
(220)	340,4	340,5	16,3	ms
(222)	406,9	407,2	7,4	s
(204)	436,1	437,3	6,9	s
(311)	442,1	442,5	13,8	m
(115)	500,5	501,7	6,0	s
(313)	575,1	574,8	11,8	m
(006)	598,3	—	1,5	—
(224)	606,3	606,6	18,2	mst
(400)	680,8	680,8	9,0	ms
(402)	747,3	747,0	6,0	s
(206)	768,5	767,9	19,9	mst
(331)	782,5	782,5	6,8	ss
(315)	840,9	841,0	15,7	ms
(420)	851,0	851,4	7,8	s
(117)	899,5	899,3	11,1	s
(333)	915,5	916,5	11,1	sst d
(422)	917,5		63,6	
(226)	938,7	946,7	14,4	st d
(404)	946,7		41,2	

übergestellt, obgleich die Zr_4Al_3-Interferenzen aus einer Aufnahme mit CuKα-Strahlung stammen. Mit der pyknometrisch bestimmten Dichte von 9,39 g/ccm findet man auch, in Übereinstimmung mit diesem Ergebnis $Z = 0{,}95 \sim 1$, ein Formelgewicht Hf_4Al_3 in der Elementarzelle. Die bereits von obigen Autoren diskutierte Struktur weist eine Verwandtschaft mit der σ-Phase auf. Ferner haben auf die Ähnlichkeit zwischen $D\,8_8$- und σ-Typ bereits *B. Åronsson* und *T. Lundström*[5] hingewiesen. Von besonderem Interesse erscheint die Struktur von Zr_4Al_3 bzw. Hf_4Al_3, weil diese aus der hexagonal dichten Packung hergeleitet werden kann, ähnlich wie der $D\,8_8$-Typ aus der kubischen Raumzentrierung[6].

Geht man von drei hexagonal dichtgepackten Zellen aus und führt eine neue *a*-Achse ein mit $a_{hex} \cdot \sqrt{3}$ bei unveränderter *c*-Achse,

[5] *B. Åronsson* und *T. Lundström*, Acta Chem. Scand. **11**, 365 (1957).

[6] *M. C. Farquhar, H. Lipson* und *A. R. Weill*, J. Iron and Steel Inst. **152**, 457 (1945).

Tabelle 3. Auswertung einer Pulveraufnahme von $HfAl_2$ mit Intensitätsberechnung (CrKα-Strahlung)*

(*hkil*)	$10^3 \cdot \sin^2 \vartheta$ ber.	$10^3 \cdot \sin^2 \vartheta$ beob.	Intensität ber.	Intensität beob.
$(10\bar{1}0)$	63,9	63,5	16,3	m
(0002)	70,1	69,6	10,3	s
$(10\bar{1}1)$	81,4	81,6	11,6	ms
$(10\bar{1}2)$	134,0	133,1	9,1	ms
$(11\bar{2}0)$	191,7	190,8	27,5	st
$(10\bar{1}3)$	221,6	221,0	33,9	st^+
$(20\bar{2}0)$	255,6	255,3	5,3	s
$(11\bar{2}2)$	261,8	261,5	25,9	st
$(20\bar{2}1)$	273,1	273,0	8,7	m
(0004)	280,3	280,8	0,5	sss
$(20\bar{2}2)$	325,7	326,5	0,6	sss
$(10\bar{1}4)$	344,2	—	0,3	—
$(20\bar{2}3)$	413,3	413,2	5,8	m
$(21\bar{3}0)$	447,3	477,7	2,1	s
$(21\bar{3}1)$	464,8	465,1	1,8	s
$(11\bar{2}4)$	472,0	—	0,0	—
$(10\bar{1}5)$	501,9	501,7	6,6	m
$(21\bar{3}2)$	517,4	518,3	2,4	ms
$(20\bar{2}4)$	535,9	—	0,0	—
$(30\bar{3}0)$	575,1	575,7	6,2	m
$(30\bar{3}1)$	592,6	—	0,0	—
$(21\bar{3}3)$	605,0	605,7	18,9	st
(0006)	630,7	631,1	1,5	ss
$(30\bar{3}2)$	645,2	645,3	9,3	mst
$(20\bar{2}5)$	693,6	693,8	12,6	st
$(10\bar{1}6)$	694,6		1,9	
$(21\bar{3}4)$	727,6	727,8	0,3	sss
$(30\bar{3}3)$	732,8	—	0,0	—
$(22\bar{4}0)$	766,8	766,4	10,8	mst
$(11\bar{2}6)$	822,4	820,1	4,5	m
$(31\bar{4}0)$	830,7	829,3	2,3	s
$(22\bar{4}2)$	836,9	836,6	4,9	ms
$(31\bar{4}1)$	848,2	848,6	2,4	ms^-
$(30\bar{3}4)$	855,4	—	0,0	—
$(21\bar{3}5)$	885,3	885,9	20,8	sst
$(20\bar{2}6)$	887,0		5,5	
$(31\bar{4}2)$	900,8	900,9	4,2	m
$(10\bar{1}7)$	922,4	921,8	3,7	s
$(31\bar{4}3)$	988,4	987,6	87,4	sst

* Aus einer Legierung mit 33,3 At. % Hf; das Diagramm enthält nur wenige Fremdlinien.

dann entsteht naturgemäß das 3fache Volum mit $Z = 6$. Es werden nun 2 Hf- bzw. Zr-Atome durch 3 Al-Atome in der Weise ersetzt, daß erstens an Stelle der Hf-Position in 1/3, 2/3, 1/2 zwei Hf-Atome mit $z = 1/4$ und 3/4 zu liegen kommen und zweitens zur Kompensation dieses

Tabelle 4. Auswertung einer Pulveraufnahme von Hf_4Al_3 und Intensitätsvergleich mit Zr_4Al_3 ($CrK\alpha$-Strahlung)

(*hkil*)	$10^3 \cdot \sin^2\vartheta$ ber.	$10^3 \cdot \sin^2\vartheta$ beob.	Intensität beob.	Intensität Zr_4Al_3
(0001)	44,8	45,4	ss	m
(10$\bar{1}$0)	61,6	61,8	s	m
(10$\bar{1}$1)	106,4	106,0	s	m
(0002)	179,0	179,9	sss	sss
(11$\bar{2}$0)	184,8	185,3	st	sst
(11$\bar{2}$1)	229,6	229,1	st	sst
(10$\bar{1}$2)	240,6	241,0	st	sst
(20$\bar{2}$0)	246,4	245,5	s	mst
(20$\bar{2}$1)	291,2	291,1	m	mst
(11$\bar{2}$2)	363,8	—	—	—
(0003)	402,8	402,9	s	—
(20$\bar{2}$2)	425,4	426,1	mst	m
(21$\bar{3}$0)	431,2	430,7	sss	—
(10$\bar{1}$3)	464,4	464,3	s	sss
(21$\bar{3}$1)	476,0	475,6	s	ss
(30$\bar{3}$0)	554,4	554,0	mst	m
(11$\bar{2}$3)	587,6	586,8	ms	m
(30$\bar{3}$1)	599,2	598,8	m	m
(21$\bar{3}$2)	610,2	610,8	st	st
(20$\bar{2}$3)	649,2	649,5	ms	s
(0004)	716,0	716,0	m	ss
(30$\bar{3}$2)	733,4	—	—	—
(22$\bar{4}$0)	739,2	739,3	st	m
(10$\bar{1}$4)	777,6	783,9	ms d	sss
(22$\bar{4}$1)	784,0			
(31$\bar{4}$0)	800,8	—	—	—
(21$\bar{3}$3)	834,0	834,6	m	sss
(31$\bar{4}$1)	844,8	844,8	ms	sss
(11$\bar{2}$4)	900,8	900,4	sst	m
(22$\bar{4}$2)	918,2	—	—	—
(30$\bar{3}$3)	957,2	957,5	mst d	ss
(20$\bar{2}$4)	962,4			
(31$\bar{4}$2)	979,8	979,2	sst d	mst
(40$\bar{4}$0)	985,6			

zusätzlichen Volums an Stelle der 3 Zr-Atome in der Schicht mit $z = 1/2$ nunmehr 3 Al-Atome treten. Allerdings ist dann deren Position in dieser Al-Schicht um 30° gegen die ursprüngliche gedreht. Demnach wäre die Volumbedingung für diese neue dichte Packung $V_{Hf}/V_{Al} = 3/2$. Diese Bedingung ist tatsächlich bei Zr_4Al_3 und Hf_4Al_3 ausgezeichnet erfüllt (z. B. $r_{Hf} = 1{,}14\, r_{Al}$). In diesem Zusammenhang verdient die Tatsache Beachtung, wonach im Zr_4Al_3-Typ bereits entlang der c-Achse Metallketten Zr—Zr auftreten. Die entsprechenden Abstände Hf—Hf z. B. sind mit 2,7 Å außerordentlich klein. Analoges ist von den $D8_8$- bzw. auf-

gefüllten NiAs-Phasen bekannt. Die enge Beziehung zwischen der Struktur der Hf_4Al_3- und σ-Phase wird noch deutlicher durch die Existenz einer solchen σ-Phase im System Tantal—Aluminium[7].

Bemerkenswert ist noch, daß Hf_4Al_3 ein Achsenverhältnis $c/a > 1$, Zr_4Al_3 ein $c/a < 1$ besitzt. Das Volum ist im ersten Falle — wie allgemein bei Hf- und Zr-Phasen — wieder kleiner.

Gegen die Hf-reiche Seite tritt in verschieden starkem Maße der $D8_8$-Typ auf, der zweifellos auch hier eine durch geringe Mengen an Metalloid stabilisierte, ternäre Phase darstellt. Die Auswertung der Pulveraufnahme einer Legierung mit 62,5 At.% Hf geht aus Tab. 5 hervor, wobei die z. T. koinzidierenden Linien von der oben genannten, im allgemeinen schlecht kristallisierten Phase bei rund 60 At.% Hf nicht berücksichtigt wurden. Die Gitterparameter betragen: $a = 8{,}03_6$, $c = 5{,}67_9$ kX.E. und $c/a = 0{,}70_7$. Gegenüber der entsprechenden Zr_5Al_3(X)-Phase ($D8_8$), die nach *B. Aronsson*[8] ebenfalls metalloidstabilisiert ist, weist Hf_5Al_3(X) ein kleineres Volum auf. Das bedeutet, daß im Falle von Hafnium die Stabilisatormenge gering sein muß. Eine T 1-Struktur konnte bisher nicht beobachtet werden.

In noch Hf-reicheren Legierungen läßt sich röntgenographisch nur noch das A 3-Gitter bzw. eine Überstruktur von A 3 bei ungefähr 75 At.% Hf nachweisen. Hafnium löst merkliche Mengen von Aluminium unter Verkleinerung der Zelle.

Das System Hafnium—Zinn

Die Phase $HfSn_2$: Als zinnreichste intermediäre Phase konnte $HfSn_2$ festgestellt werden. Legierungen mit 30 At.% Hf, geglüht bei 650° C (20 Stdn.), enthalten neben praktisch reinem Zinn eine Kristallart $HfSn_2$, welche eindeutig mit $CrSi_2$ (C 40) isotyp ist. Aus der in Tab. 6 ausgewerteten Pulveraufnahme berechnen sich die Gitterkonstanten: $a = 5{,}47_6$, $c = 7{,}61_0$ kX. E. und $c/a = 1{,}39_0$. Die Intensitätsfolge entspricht vollkommen jener von VSi_2, wo ein ähnliches Verhältnis im Streuvermögen besteht.

Dieser Befund ordnet sich in die allgemeine Regelmäßigkeit ein, welche bei den Disiliciden beobachtet wurde[9]. Insbesondere zeigt sich hier die Verwandtschaft von Hafnium mit dem benachbarten Tantal im Sinne einer Erhöhung der Elektronenkonzentration (> 4), indem $ZrSn_2$ zum

---

[7] *H. Nowotny, C. Brukl* und *F. Benesovsky*, Mh. Chem. **92** (1961), im Druck.

[8] *B. Aronsson*, Borides and Silicides of the Transition Metals, im Druck. Danach ist Zr_5Al_3 mit W_5Si_3 (T 1) isotyp. Ark. f. Kemi **16**, Nr. 36, 379 (1960).

[9] *H. Nowotny, F. Holub* und *A. Wittmann*, Proceedings NPL Symposium Nr. 9. Physical Chemistry of Metals and Alloys, Teddington 1958.

Tabelle 5. Auswertung einer Pulveraufnahme von Hf_5Al_3 (stabilisiert); $x_{Hf} = 0{,}24$ und $x_{Al} = 0{,}615$ (CrKα-Strahlung)

(*hkil*)	$10^3 \cdot \sin^2\vartheta$ ber.	$10^3 \cdot \sin^2\vartheta$ beob.	Intensität ber.	Intensität beob.
$(11\bar{2}0)$	81,0	81,1	18,1	ss
$(20\bar{2}0)$	108,0	107,7	47,0	s^-
$(11\bar{2}1)$	121,6	122,1	66,0	s
(0002)	162,2	162,2	6,2	sss
$(21\bar{3}0)$	189,0	189,4	62,0	st^+
$(10\bar{1}2)$	189,2		57,4	
$(21\bar{3}1)$	229,6	229,9	111,1	sst
$(30\bar{3}0)$	243,0	243,3	41,2	st^+
$(11\bar{2}2)$	243,2		89,2	
$(20\bar{2}2)$	270,7	270,2	0,3	sss
$(22\bar{4}0)$	324,0	—	2,2	—
$(31\bar{4}0)$	351,0	—	0,5	—
$(21\bar{3}2)$	351,2		0,5	
$(22\bar{4}1)$	364,7	364,7	0,3	sss
$(31\bar{4}1)$	391,6	391,8	2,0	s
$(30\bar{3}2)$	405,2	405,5	4,4	ss
$(40\bar{4}0)$	432,0	431,3	5,9	sss
$(11\bar{2}3)$	446,0	446,0	9,0	s d
$(22\bar{4}2)$	486,9	486,9	37,6	m
$(32\bar{5}0)$	513,0	513,1	7,9	s^+
$(31\bar{4}2)$	513,2		16,7	
$(32\bar{5}1)$	553,6	554,0	19,9	st
$(21\bar{3}3)$	554,0		30,4	
$(41\bar{5}0)$	567,0	566,1	30,1	ms
$(40\bar{4}2)$	594,2	593,7	41,8	mst
$(41\bar{5}1)$	607,6	607,4	0,7	ss
(0004)	648,8	649,5	15,0	s^+
$(50\bar{5}0)$	675,0	675,8	1,7	ss
$(32\bar{5}2)$	675,2		0,8	
$(10\bar{1}4)$	675,8		0,0	
$(22\bar{4}3)$	688,9	689,0	0,2	sss
$(31\bar{4}3)$	716,0	716,0	1,5	sss
$(33\bar{6}0)$	729,0	729,3	7,5	ss
$(41\bar{5}2)$	729,2		3,9	
$(11\bar{2}4)$	729,8		2,8	
$(42\bar{6}0)$	756,0	756,0	14,1	ms
$(20\bar{2}4)$	756,8		10,8	
$(33\bar{6}1)$	769,6	769,4	18,9	ms
$(42\bar{6}1)$	796,6	—	0,3	—
$(51\bar{6}0)$	837,0	837,8	9,8	sst
$(50\bar{5}2)$	837,2		24,9	
$(21\bar{3}4)$	837,8		35,2	
$(51\bar{6}1)$	877,6	878,0	25,9	st
$(32\bar{5}3)$	878,0		30,9	
$(33\bar{6}2)$	891,2	891,3	16,7	st
$(30\bar{3}4)$	891,8		40,6	
$(42\bar{6}2)$	918,2	917,9	0,7	mst K
$(41\bar{5}3)$	932,0	—	1,3	—
$(22\bar{4}4)$	972,8	—	8,3	—

Tabelle 6. Auswertung einer Pulveraufnahme von $HfSn_2$ und Intensitätsberechnung (CrKα-Strahlung)

(*hkil*)	$10^3 \cdot \sin^2 \vartheta$ ber.	$10^3 \cdot \sin^2 \vartheta$ beob.	Intensität ber.	Intensität beob.
$(10\bar{1}0)$	58,2	—	0,4	—
$(10\bar{1}1)$	80,8	—	2,2	—
$(10\bar{1}2)$	148,5	—	1,1	—
$(11\bar{2}0)$	174,5	175,9	5,3	s
$(11\bar{2}1)$	197,1	197,7	35,8	st
(0003)	203,2	203,3	13,2	ms
$(20\bar{2}0)$	233,6	233,6	0,6	ss
$(20\bar{2}1)$	255,2	—	0,0	—
$(10\bar{1}3)$	261,4	—	0,1	—
$(11\bar{2}2)$	264,8	265,3	21,6	mst
$(20\bar{2}2)$	322,9	332,3	0.0	ss
$(11\bar{2}3)$	377,7	377,3	2,9	s
$(21\bar{3}0)$	407,1	408,0	0,0	sss
$(10\bar{1}4)$	419,5	—	0,2	—
$(21\bar{3}1)$	429,7	430,4	0,4	ss
$(20\bar{2}3)$	435,8	435,6	0,5	ss
$(21\bar{3}2)$	497,4	—	0,4	—
$(30\bar{3}0)$	523,4	523,6	1,1	s
$(11\bar{2}4)$	535,8	535,8	6,8	m
$(30\bar{3}1)$	546,0	546,2	8,0	mst
$(20\bar{2}4)$	593,9	—	0,0	—
$(21\bar{3}3)$	610,3	—	0,1	—
$(30\bar{3}2)$	613,7	613,4	7,9	mst
$(10\bar{1}5)$	622,7	622,7	0,2	sss
$(22\bar{4}0)$	697,8	697,8	9,0	st
$(22\bar{4}1)$	720,4	—	0,0	—
$(30\bar{3}3)$	726,6	726,2	2,0	ss
$(11\bar{2}5)$	739,0	738,6	6,8	mst
$(31\bar{4}0)$	756,0	754,5	0,0	ss
$(21\bar{3}4)$	768,4	767,9	0,4	sss
$(31\bar{4}1)$	778,6	781,0	0,4	ss
$(22\bar{4}2)$	788,1	—	0,0	—
$(20\bar{2}5)$	797,1	—	0,0	—
(0006)	812,9	813,3	3,5	mst
$(31\bar{4}2)$	846,3	—	0,5	—
$(10\bar{1}6)$	871,1	—	0,0	—
$(30\bar{3}4)$	884,7	884,1	12,2	st
$(22\bar{4}3)$	901.0	901,4	30,8	sst

Disilicidtyp mit der Schichtfolge *abad* (C 54) gehört, während sich $HfSn_2$ bereits dem Muster *abc*, charakteristisch für die Metalle der 5a-Gruppe, anschließt[10]. In Legierungen mit 33,3 At.% Hf lag allerdings neben $HfSn_2$

[10] In ähnlicher Weise ist bei Chrom die Elektronenkonzentration erniedrigt, weshalb dort nicht der C 11-Typ (Schichtfolge *ab*), sondern ebenfalls der C 40-Typ aufrechterhalten wird.

noch Zinn vor, dagegen waren Proben mit 40 At.% Hf homogen. Damit ist nicht gesagt, daß die wahre Zusammensetzung wesentlich von $HfSn_2$ abweicht.

Im Mittelgebiet (50—60 At.% Hf) existiert mindestens eine weitere Phase, welche indessen keinen stabilen Charakter aufweist, aber ähnlich der analogen Hf—Al-Phase ist.

Die Phase Hf_5Sn_3: Wieder wird oberhalb 60 At.% Hf eine $D8_8$-Phase gefunden, die sich offenbar ohne wesentliche Mengen an Stabilisator bildet und genetisch mit der oben genannten Kristallart zusammenhängt. Es war erst nach mehreren Ansätzen möglich, die $D8_8$-Phase in gut kristallisiertem Zustande zu erhalten. Die Auswertung des Diagramms einer Probe mit 62,5 At.% Hf folgt aus Tab. 7. Die Gitterkonstanten

Tabelle 7. Auswertung einer Pulveraufnahme von Hf_5Sn_3 ($D8_8$) und Intensitätsberechnung; $x_{Hf} = 0{,}24$ und $x_{Sn} = 0{,}615$ (CrKα-Strahlung)

(*hkil*)	$10^3 \cdot \sin^2\vartheta$ ber.	$10^3 \cdot \sin^2\vartheta$ beob.	Intensität ber.	Intensität beob.
$(11\bar{2}0)$	74,9	—	0,9	—
$(20\bar{2}0)$	99,8	99,6	18,5	sss
$(11\bar{2}1)$	114,8	—	4,3	—
(0002)	159,6	160,3	26,8	s d
$(21\bar{3}0)$	174,6	174,6	75,8	ms
$(10\bar{1}2)$	184,6	185,3	46,2	s
$(21\bar{3}1)$	214,6	214,6	187,0	st
$(30\bar{3}0)$	224,6	224,8	88,2	m
$(11\bar{2}2)$	234,5	235,6	139,7	mst
$(20\bar{2}2)$	259,4	—	6,6	—
$(22\bar{4}0)$	299,4	—	0,9	—
$(21\bar{3}2)$	324,2	324,1	0,3	sss
$(31\bar{4}0)$	324,4		4,8	
$(22\bar{4}1)$	339,3	339,5	7,3	ss
$(31\bar{4}1)$	364,3	364,7	18,1	s
$(30\bar{3}2)$	384,2	—	0,0	—
$(40\bar{4}0)$	399,2	—	3,5	—
$(11\bar{2}3)$	434,0	—	0,7	—
$(22\bar{4}2)$	459,0	459,9	38,4	m
$(32\bar{5}0)$	474,1	—	2,1	—
$(31\bar{4}2)$	484,0	484,3	7,2	ss
$(32\bar{5}1)$	514,0	514,0	23,8	s
$(41\bar{5}0)$	524,0	524,4	23,4	s
$(21\bar{3}3)$	533,8	534,0	48,3	m
$(40\bar{4}2)$	558,8	559,2	33,0	ms
$(41\bar{5}1)$	563,9		3,5	
$(50\bar{5}0)$	623,8	624,3	9,1	sss
$(32\bar{5}2)$	633,7	633,7	8,1	sss
(0004)	638,4	638,7	24,6	ms

(*hkil*)	$10^3 \cdot \sin^2 \vartheta$ ber.	$10^3 \cdot \sin^2 \vartheta$ beob.	Intensität ber.	Intensität beob.
$(22\bar{4}3)$	658,5	657,8	4,0	ss
$(10\bar{1}4)$	663,4		0,1	
$(33\bar{6}0)$	673,7	—	9,8	—
$(31\bar{4}3)$	683,5	683,3	11,3	ms
$(41\bar{5}2)$	683,6		8,8	
$(42\bar{6}0)$	698,6	697,8	23,1	ms
$(11\bar{2}4)$	713,3	713,7	0,2	ms
$(33\bar{6}1)$	713,6		24,3	
$(20\bar{2}4)$	738,2	738,6	4,1	s d
$(42\bar{6}1)$	738,5		4,7	
$(51\bar{6}1)$	773,5	771,6	9,9	ss
$(50\bar{5}2)$	783,4	783,2	54,8	st
$(21\bar{3}4)$	813,1	812,6	34,5	st
$(51\bar{6}1)$	813,4		30,8	
$(32\bar{5}3)$	833,2	833,3	29,8	st
$(33\bar{6}2)$	833,3		8,7	
$(42\bar{6}2)$	858,2	863,3	5,2	st+ d
$(30\bar{3}4)$	863,0		70,2	
$(41\bar{5}3)$	883,0	—	5,3	—
$(22\bar{4}4)$	937,8	—	2,0	—
$(31\bar{4}4)$	962,8	—	1,5	—

variieren infolge des bestehenden homogenen Bereiches. Aus obiger Aufnahme ergeben sich folgende Werte: $a = 8.35_9$. $c = 5.72_5$ kX.E. und $c/a = 0{,}68_5$. Auch hier ist das Volum der entsprechenden Zr_5Sn_3-Phase ($D8_8$) wieder größer als jenes von Hf_5Sn_3, was darauf hinweist, daß bei den zinnhaltigen $D8_8$-Typen kein Stabilisator erforderlich ist.

Legierungen aus Ansätzen mit 80 At.% Hf zeigen Hf_5Sn_3 ($D8_8$) und α-Hf-Mischkristall. Schließlich löst Hafnium in beträchtlichem Maße Zinn, was aus der merklichen Änderung der Gitterparameter von α-Hf hervorgeht.

Diese Arbeit kam unter teilweiser Unterstützung des US-Governements Contract Nr. 91—591—EUC—1487 zustande.

Zur Kenntnis des Natriumsucrats

Von

V. Prey und **F. Grundschober**

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Wien

Mit 2 Abbildungen

(Eingegangen am 28. Oktober 1960)

Aus den durchgeführten Untersuchungen geht hervor, daß die aus Natrium und Saccharose in flüssigem Ammoniak gebildete Verbindung, im Gegensatz zu Natriumhydroxyd-Saccharose-Additionsverbindungen, eine wirkliche Natriumverbindung der Saccharose ist (Natriumsucrat). Das erhaltene Natriumsucrat war praktisch ammoniakfrei und mit Methyljodid methylierbar.

Die Herstellung von Alkaliderivaten der Zucker in flüssigem NH_3 ist seit langem bekannt[1].

Daneben kennt man die sogenannten Saccharate aus MeOH und Saccharose. *Percival*[2] stellte solche KOH-Addukte der Saccharose her, $C_{12}H_{22}O_{11}$, 3 KOH, die sich mit Dimethylsulfat zu 3-Methylsaccharose methylieren ließen.

1949 berichteten *Amagasa* und *Onikura*, daß Saccharose mit Kalium in flüssigem Ammoniak schnell unter Bildung eines Di-Kaliumsaccharates reagiert[3]. Bei Zugabe von mehr K geht die Reaktion langsam weiter und führt schließlich zu einem Gemisch von Hexa- und Heptakaliumsaccharat, das in flüssigem NH_3 unlöslich ist und ausfällt; die Metallverbindung ist pyrophor. In Übereinstimmung mit ihrer Unlöslichkeit ist sie nicht sehr reaktionsfähig und man braucht Temperaturen von

---

[1] *L. Schmid* und *B. Becker*, Ber. dtsch. chem. Ges. **58**, 1966 (1925); *I. E. Muskat*, J. Amer. Chem. Soc. **56**, 693, 2449 (1934); *I. E. Muskat* und *A. P. Levene*, J. Biol. Chem. **105**, 431 (1934).

[2] *E. G. V. Percival*, J. Chem. Soc. [London] **1935**, 648.

[3] *M. Amagasa* und *N. Onikura*, J. Chem. Soc. Japan, Ind. Chem. Sect. **52**, 2 (1949); Chem. Abstr. **1951**, 2414d.

130 bis 140° C, um beispielsweise die Reaktion mit Benzylchlorid zu bewirken, die dann ein Gemisch von Hexa- und Heptabenzylsacharose liefert.

Nun sucht die industrielle Forschung in jüngster Zeit nach Verfahren, Saccharoseäther und -ester über die Alkalisaccharate darzustellen[4].

Um zu technisch brauchbaren Alkaliverbindungen zu kommen[5], wurde die Darstellung in verschiedenen Lösungsmitteln, wie Pyridin, Morpholin und flüssigem Ammoniak untersucht und gefunden, daß in Pyridin und Morpholin nur Verbindungen entstehen, die mehr den Saccharose-MeOH-Addukten entsprechen als wirklichen Alkaliverbindungen.

Zum Unterschied von den Verbindungen der Saccharose mit Metallhydroxyden, den sogenannten Saccharaten, entstehen die echten Metallsalze der Saccharose durch Ersatz eines Wasserstoffs durch Metall; diese Verbindungen werden Sucrate genannt.

Von diesen Sucraten, die aus flüssigem NH_3 mit Na gewonnen werden, enthält das Mono-Na-sucrat 1 Mol NH_3 gebunden. Die höheren Verbindungen enthalten weniger als ein Mol NH_3. Mit Natriumamid in flüssigem NH_3 kommt man bis zu den Hepta-Na-sucrat.

In Arbeiten von *Arni*, *Black* und anderen[5] wird die Herstellung der verschiedenen Natriumsucrate genau beschrieben. Bei der Reaktion von Saccharose mit ein Mol Na in flüssigem NH_3 fällt Mononatriumsucrat als unlöslicher Niederschlag aus. Nach Abdestillieren des Ammoniaks bleibt ein weißes Pulver zurück, das intensiv nach Ammoniak riecht. Auch nach dem Aufbewahren über Nacht im Vakuumexsiccator über Schwefelsäure ist deutlich der Ammoniakgeruch wahrzunehmen. *Arni*, *Black* u. a.[5] geben in der sonst so ausführlichen Arbeit nicht an, wie sie das Mononatriumsucrat vor der Analyse behandelt haben. Aus dem Analysenergebnis von 4,64% NH_3 (ber. für 1 Mol NH_3: 4,47) schließen sie, daß Mononatriumsucrat ein Mol NH_3 enthalte. In den folgenden Arbeiten von *Black*, *Dewar* u. a.[6] und besonders *Black*, *Dewar* u. a.[7] wird dem Gehalt von genau 1 Mol NH_3 tiefere Bedeutung zugemessen und in letzterer Arbeit sogar das Vorhandensein einer Natriumamid-additionsverbindung erwogen. Bei den höheren Natriumsucraten ist der Ammoniakgehalt geringer und nicht in irgendeinem ganzzahligen Verhältnis zur Zahl der Natriumatome. In einer weiteren Arbeit befassen sich *Black* und *Dewar*[8] mit dem Problem des gebundenen Ammoniaks („firmly bound

---

[4] *E. T. Dewar*, Manufact. Chemist **29**, 458 (1958).

[5] *P. C. Arni*, *W. A. P. Black*, *E. T. Dewar*, *J. C. Patterson* und *D. Rutherford*, J. appl. Chem. **9**, 186 (1959).

[6] *W. A. P. Black*, *E. T. Dewar*, *J. C. Patterson* und *D. Rutherford*, J. appl. Chem. **9**, 256 (1959).

[7] *W. A. P. Black*, *E. T. Dewar* und *D. Rutherford*, J. Chem. Soc. [London] **1959**, 3073.

[8] *W. A. P. Black* und *E. T. Dewar*, J. appl. Chem. **10**, 134—138 (1960).

ammonia") im Trinatriumsucrat und konnten hier das Ammoniak durch Extraktion ziemlich weitgehend entfernen.

Durch eigene Arbeiten ergab sich nun, daß der Gehalt an NH_3 im Mononatriumsucrat weitgehend von den Bedingungen abhängt, unter welchen die Probe zur Analyse vorbereitet wird. Nach Stehen im Vakuumexsiccator über Schwefelsäure und Phosphorsäure zeigte ein nach der Vorschrift von *Arni* und *Black*[5] hergestelltes Mononatriumsucrat nach einer

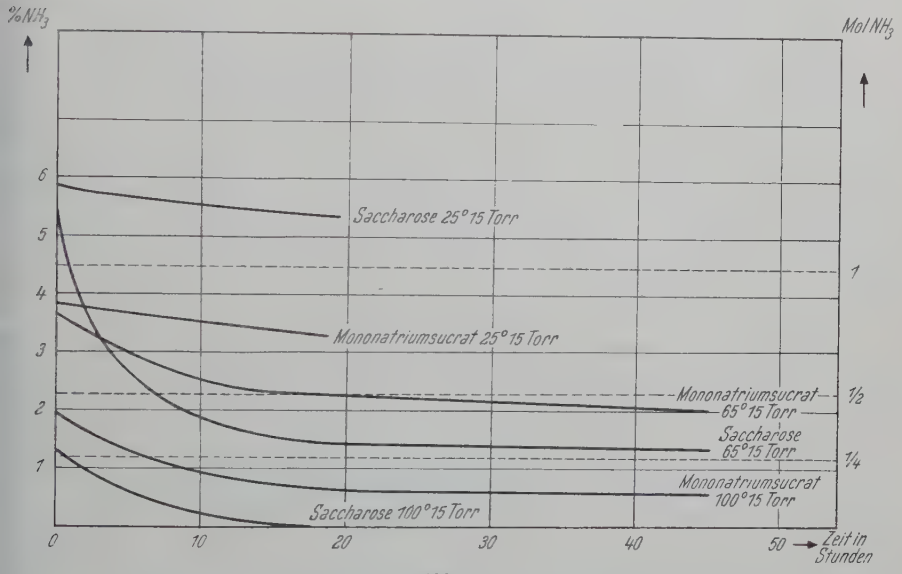


Abb. 1

Woche einen Gehalt von 2,7% NH_3. Auch hier war noch ein deutlicher Geruch von NH_3 wahrzunehmen. Das NH_3 im Mononatriumsucrat kann also doch abgespalten werden. Damit ist eindeutig bewiesen, daß es nicht in Form der Natriumamid-additionsverbindung vorliegen kann. Es scheint also das Vorhandensein von genau einem Mol NH_3 nach den Analysenergebnissen von *Arni* und *Black*[5] nur rein zufällig.

Mononatriumsucrat und Saccharose, die vorher in flüssigem NH_3 gelöst war, wurden von uns im Vak. (15 Torr) bei verschiedenen Temperaturen gehalten und der Ammoniakgehalt nach verschiedenen Zeiten bestimmt (Abb. 1). Beide Substanzen haben einen Gehalt von Ammoniak, den sie bei 20° C nur langsam, bei 65° C rasch abgeben. Nach einiger Zeit fällt die Ammoniakabgabe immer mehr zurück, und es scheint sich für jeweils eine Temperatur ein Gleichgewicht einzustellen, das durch das Verflachen der Kurve angedeutet wird. Bei höherer Temperatur (100°) verlaufen die Kurven nicht mehr parallel (Abb. 2).

Keinesfalls kann aber eine Beziehung zwischen dem Gehalt an Ammoniak und Na bzw. eine Übereinstimmung mit irgendwelchen ganzzahligen

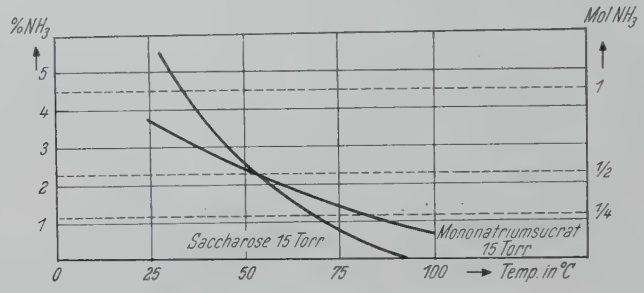


Abb. 2

Molverhältnissen Ammoniak:Saccharose bzw. Natriumsucrat gefunden werden. Auffallend ist nur die Übereinstimmung im Verhalten zwischen Saccharose und Natriumsucrat (Tab. 1).

Tabelle 1

Versuch	% Na	Mol Na	% NH_3	Mol NH_3
a	5,50	0,91	5,40	1,21
b.....	6,10	1,01	5,10	1,14
c.....	6,37	1,06	3,76	0,84
d.....	6,20	1,03	4,50	1,01
e.....	5,96	0,99	4,40	0,98

Der Beweis, daß es sich bei dem nach [5] hergestellten Präparat wirklich um das Sucrat und nicht um das Saccharat handelt, wird von *Arni* und *Black* nur aus den Analysenwerten gezogen. Aus eigener Erfahrung kann dazu gesagt werden, daß das Mononatriumsucrat nicht ganz einheitlich ist und daß der Na-Gehalt in Abhängigkeit von der eingesetzten Natriummenge schwanken kann (Tab. 1).

In einer zweiten Arbeit versuchten *Black*, *Dewar* u. a.[6] das Mononatriumsucrat zu methylieren. Diese Versuche mißlangen ausnahmslos. Einer dieser Versuche bestand in der Einwirkung von Methyljodid auf Natriumsucrat in Dimethylformamid bei 75°. Hierbei trat Hydrolyse der Saccharose auf. Man nimmt an, daß zuerst das gebundene NH_3 methyliert wird, die dabei freiwerdende Jodwasserstoffsäure das Natriumsucrat zerstört und die entstehende Saccharose invertiert.

$$NH_3 + 3\ CH_3J \longrightarrow (CH_3)_3N + 3\ HJ$$
$$NH_3 + HJ \longrightarrow NH_4J$$
$$C_{12}H_{21}O_{11}Na + NH_4J \longrightarrow C_{12}H_{22}O_{11} + NaJ + NH_3$$

Bei höheren Natriumsuceraten ist weniger NH_3 gebunden und sie ergeben Methylierungsprodukte, die aber höchstens die Hälfte des zu erwartenden Methylierungsgrades aufweisen.

Wie wir zeigen konnten, gelingt die Methylierung in Dimethylformamid auch bei Gegenwart von NH_3 bei niedriger Temperatur (20°); allerdings ist eine große Ausbeute nur bei geringem Ammoniakgehalt gewährleistet (Tab. 2).

Tabelle 2

Vers.	Mononatriumsucrat g	Gehalt an NH_3 %	Dimethylformamid ml	Verhältnis Na-Sucr. zu CH_3J	Temp. °C	CH_3O-Gehalt, gef. %	Umsatz %	Drehung (in H_2O) $[\alpha]_D^{20}$	CH_3O-Gehalt des acetyl. Produkts %	Umsatz %	Drehung d. acetyl. Produkts in $CHCl_3$ $[\alpha]_D^{20}$
1	9,1	5,0	60	1:3	20	2,10	24				
2	4,75	1,9	45	1:1	20	3,21	37				
3	0,64	0,7	6	1:1	20	4,62	53	+ 60,0			
4	1,43	2,3	10	1:4	20	4,01	46	+ 48,7	2,36	49	+ 52,3
5	1,70	0,01	—	1:7	90				2,93	61	+ 62,4

Aus Versuch 5 ist ersichtlich, daß aber auch bei Spuren von NH_3 (0,01%), die sicherlich keinerlei Einfluß auf die Methylierung haben können, die Maximalausbeute selbst bei siebenfachem Überschuß an CH_3J höchstens 61% ist.

Man sieht auch aus den Drehwerten von Versuch 3 und 5, daß bei Gegenwart von weniger Ammoniak als 1% keine nennenswerte Inversion eintritt.

Aus den durchgeführten Untersuchungen geht im Gegensatz zur bisherigen Auffassung hervor, daß die aus Na und Saccharose in flüssigem NH_3 hergestellte Natriumverbindung bei geeigneten Reinigungsmethoden praktisch ammoniakfrei dargestellt werden kann.

Unter günstigen Bedingungen kann man diese Verbindungen mit Methyljodid zu 60% in Monomethylsaccharose umsetzen, womit bewiesen ist, daß das wirkliche Natriumsalz der Saccharose vorliegt.

Über den Sitz des Na im Saccharosemolekül können derzeit noch keine exakten Angaben gemacht werden.

Experimenteller Teil

Herstellung des Mononatriumsucrats

Die zur Verwendung gelangende Saccharose wurde drei Tage im Vakuumexsiccator über Phosphorpentoxyd getrocknet.

Das Ammoniakgas wurde durch Bariumoxyd durchgeleitet und anschließend über Na kondensiert. Das auf diese Weise vollständig wasserfrei gemachte NH_3 wurde vom Na abdestilliert und als Lösungsmittel verwendet.

Die Herstellung des Mononatriumsucrates erfolgte mit Hilfe eines *Stock*schen Käfigs in einer Apparatur bestehend aus einem 500 ml-Dreihalsrundkolben mit aufgesetztem Spezialrückflußkühler, der mit Trockeneis-Aceton gekühlt wurde.

Die Saccharose wurde in den Reaktionskolben gefüllt und mit einem Magnetrührer gerührt.

Die Apparatur wurde mehrmals vollständig evakuiert, mit trockenem NH_3 ausgespült und dann das NH_3 durch den Rückflußkühler in den Kolben kondensiert. Sobald die Saccharose vollständig gelöst war, wurde unter ständigem Rühren durch einen zweiten Hals des Kolbens die berechnete Menge Na in kleinen Stückchen mittels eines an zwei Winkelstücken angeschlossenen Kölbchens eingetragen. Die entstehende blaue Färbung der Lösung verschwindet sofort wieder und es fällt das in flüssigem NH_3 unlösliche Mononatriumsucrat aus. Es wurde 3 Stdn. nachreagieren gelassen und anschließend das NH_3 abdestilliert. Es bleibt eine weiße kristalline Masse zurück, die stark hygroskopisch ist und noch deutlich wahrnehmbar nach NH_3 riecht. Analyse der dargestellten Sucrate in Tab. 1.

Abtrennung des Ammoniaks von Mononatriumsucrat

In einem großen Wägegläschen wurde eine gewogene Menge Mononatriumsucrat in einem mit Schwefelsäure und Phosphorpentoxyd sowie Ätzkali beschickten Heizexsiccator bei verschiedenen Temperaturen behandelt. Der Ammoniakgehalt wurde sowohl aus dem Gewichtsverlust berechnet als auch nach der *Parnas*-Methode bestimmt. Zum Vergleich wurde Saccharose in fl. NH_3 gelöst und nach Abdestillieren des Ammoniaks ebenso behandelt (s. Abb. 1).

Durch Extraktion von Mononatriumsucrat mit inerten organischen Lösungsmitteln konnte ebenfalls eine Verminderung des Ammoniakgehalts erreicht werden. Das feingepulverte Mononatriumsucrat wurde in einem *Soxhlet*-Extraktionsapparat mit absol. Äther 24 Stdn. extrahiert. Der Ammoniakgehalt betrug 0,88%. Erfolgte die Extraktion mit Toluol, so betrug der Ammoniakgehalt 0,01%.

Umsetzungen mit Methyljodid

Mononatriumsucrat (mit 0,7% NH_3) wurde mit der stöchiometrischen Menge Methyljodid in Dimethylformamid 20 Stdn. bei 20° C geschüttelt. Nach Abfiltrieren des Natriumjodids wurde die Lösung mit absol. Äther bis zur beginnenden Trübung versetzt und auskristallisieren gelassen. Es bildeten sich lange, spießige Kristalle.

$NaJ \cdot 2\,(CH_3)_2NCHO$. Ber. N 9,59, Na 7,88, J 43,5.
Gef. N 9,96, Na 7,53, J 42,1.

Nach Abtrennung der Kristalle wurde die Lösung mit absol. Äther versetzt. Der ausgefällte Sirup wurde in Wasser aufgenommen und im Vak. eingedampft. Nach neuerlichem Aufnehmen mit Wasser wurden die letzten Spuren NaJ durch Behandeln mit den Ionentauschern IMAC C 12 und IMAC S 4 entfernt. Die Lösung wurde wieder eingedampft und der entstandene Sirup kurze Zeit auf 70° erhitzt. Anschließend wurde über P_2O_5 getrocknet. Es wurde eine spröde, glasige, hygroskopische Masse erhalten. Vers. 1, 2, 3, 4 (Tab. 2).

Die Methoxylzahlen der Substanzen wurden nach *Vieböck* und *Schwappach*[9] bestimmt, Tab. 2.

Mononatriumsucrat mit 0,01% NH_3 wurde in einem verschlossenen Bombenrohr 3 Tage mit einem Überschuß von CH_3J auf 90° erhitzt. Dann wurde das Methyljodid abdestilliert (Vers. 5, Tab. 2).

Die Methylierungsprodukte aus Vers. 4 und 5 wurden mit Essigsäureanhydrid und Pyridin acetyliert[10]. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde ein Sirup erhalten, der über Phosphorpentoxyd getrocknet wurde (Vers. 4 und 5, Tab. 2).

---

[9] *F. Vieböck* und *A. Schwappach*, Ber. dtsch. chem. Ges. **63**, 2818 (1930); *F. Vieböck* und *C. Brecher*, l. c. 3207.

[10] *R. Behrend* und *P. Roth*, Ann. Chem. **331**, 364 (1904).

Über die Aufnahme von Äthylendiamintetraessigsäure durch Kationenaustauscher

(Kurze Mitteilung)

Von

T. Schönfeld und **Christina Friedmann**

Aus dem Anorganisch- und Physikalisch-chemischen Institut der Universität Wien

Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 24. September 1960)

In Verbindung mit Untersuchungen über radiochemische Trennungen an Kationenaustauschersäulen durch Elution mit Äthylendiamin-tetraessigsäure in saurem Milieu ($[H^+] > 0{,}001$ Mol/l) wurde von uns im Bereich $[H^+] = 0{,}01$ bis 2,0 Mol/l mit zunehmender Säurekonzentration eine starke Zunahme der Löslichkeit der Äthylendiamin-tetraessigsäure (ÄDTE, H_4Y) beobachtet. Es war naheliegend, diese Erscheinung auf Protonenanlagerung an die ÄDTE, d. h. auf die Bildung von H_5Y^+ bzw. H_6Y^{2+} in den Lösungen zurückzuführen; für H_6Y^{2+} ergibt sich z. B. zwanglos die Formel $[(HOOC \cdot CH_2)NH(CH_2)_2NH(CH_2 \cdot COOH)_2]^{2+}$. Wie wir später erfuhren[1], war die gleiche Beobachtung vor uns von *M. T. Beck* gemacht worden. Sie ist von ihm in einer inzwischen erschienenen Veröffentlichung[2] mitgeteilt worden, in der aus der Löslichkeitskurve Werte für die Dissoziationskonstanten von H_5Y^+ und H_6Y^{2+} berechnet werden und in der einige Konsequenzen dieser Erscheinung diskutiert werden.

Auf Grund der Feststellung, daß in saurem Milieu kationische Formen der ÄDTE auftreten, war zu erwarten, daß Kationenaustauscher, die sich in einem solchen Milieu befinden, eine merkliche ÄDTE-Aufnahme zeigen. Wir haben daher die Aufnahme von ÄDTE aus sauren Lösungen durch einen Kationenaustauscher untersucht.

Gewogene Mengen Dowex 50 X 8, 200—400 mesh, in der H-Form (0,05—0,5 g) wurden in Erlenmeyerkolben in salpetersauren Lösungen

[1] Persönliche Mitteilungen von *G. Schwarzenbach* und *M. T. Beck*.

[2] *M. T. Beck* und *S. Görög*, Acta Chim. Acad. Sci. Hungar. **22**, 159 (1960).

bekannten ÄDTE-Gehaltes (25—50 ml, ÄDTE-Konzentration $= [Y_t]_0 = 1 - 10 \cdot 10^{-4}$ Mol/l) suspendiert und 1—2 Tage bei Zimmertemperatur geschüttelt. Die Gleichgewichtskonzentration an ÄDTE $[Y_t]$ wurde dann ermittelt. Alle Bestimmungen von ÄDTE-Konzentrationen erfolgten durch Titration mit saurer Wismutlösung ($\sim 0{,}005$ Mol/l) und Brenzcatechinviolett als Indikator (pH = 2—3, Einstellung mit NH_3)[3]. Aus den Konzentrationswerten wurde der Verteilungskoeffizient der ÄDTE (D), d. h. das Verhältnis der Konzentrationen in Austauscher und Lösung ($[Y_t]_R$ bzw. $[Y_t]$) rechnet:

$$D = \frac{[Y_t]_R}{[Y_t]} = \frac{[Y_t]_0 - [Y_t]}{[Y_t]} \cdot \frac{v}{w} \ (\mathrm{cm^3 \cdot g^{-1}}), \qquad (1)$$

wobei mit v das Gesamtvolumen (ccm) der Lösung im Versuch und mit w das Gewicht (g) des Austauschers (nach Trocknung über P_2O_5) bezeichnet werden.

Die für D erhaltenen Werte sind aus Abb. 1 ersichtlich, in der auch unsere Werte für die Löslichkeit von ÄDTE in HNO_3 dargestellt werden.

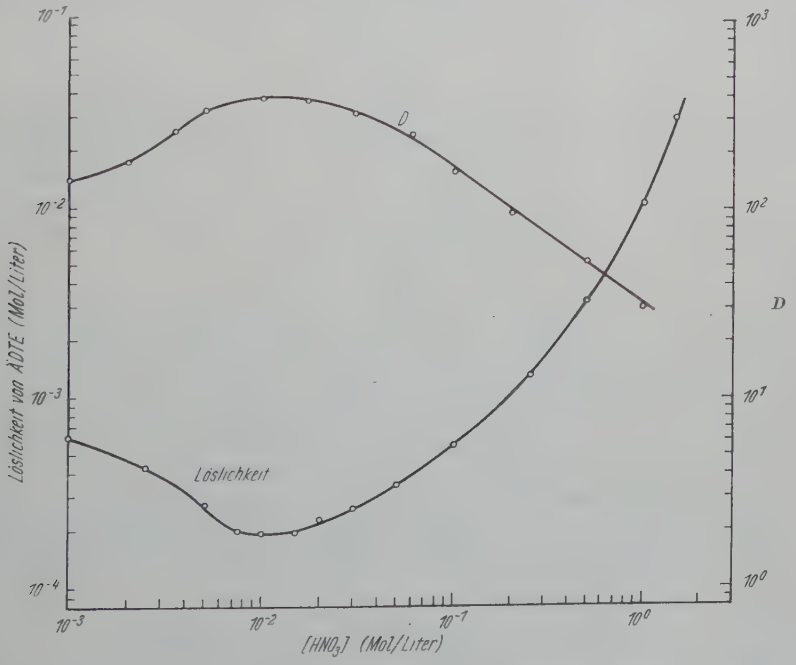


Abb. 1. Aufnahme (D) von ÄDTE durch Dowex 50 X 8 aus salpetersaurer Lösung und Löslichkeit von ÄDTE in HNO_3 (25° C)

[3] *M. Malat, V. Suk* und *O. Ryba*, Coll. Czech. Chem. Commun. **19**, 258 (1954).

Die Löslichkeitswerte stimmen mit denen von *Beck* und *Görög*[2] für die Löslichkeit in Perchlorsäure weitgehend überein. Abb. 1 zeigt, daß das Maximum der Aufnahme von ÄDTE durch den Kationenaustauscher (H-Form) bei jener Säurekonzentration auftritt, bei der die Löslichkeit ein Minimum erreicht. Hiefür ergibt sich folgende Erklärung: Das Minimum der Löslichkeit liegt offensichtlich vor, wenn der Anteil der ungeladenen Form an der ÄDTE-Gesamtkonzentration, d. h. das Verhältnis $[H_4Y]/[Y_t]$, den Maximalwert erreicht. Durch Berücksichtigung der Gesetzmäßigkeiten der Aufnahme in den Ionenaustauscher kann aber gezeigt werden, daß sich bei einem Maximum von $[H_4Y]/[Y_t]$ ein Maximum der Aufnahme (D) ergibt. Diese Beziehung läßt sich in einfacher Weise in Analogie zur Betrachtung von *Fronaeus* für die Aufnahme anionischer Komplexe in Anionenaustauscher[4] ableiten.

Wir betrachten im folgenden den allgemeinen Fall eines Säureanions A^{-a}, das durch Protonenanlagerung die Formen $H_nA^{-(a-n)}$ bildet, wobei n größer als a sein kann, und beschränken uns auf Bedingungen, bei denen die Gesamtkonzentrationen von A in Lösung und im Austauscher, d. h. $[A_t]$ und $[A_t]_R$, gering sind. Bezeichnet man die Größen, die die Austauscherphase betreffen, mit dem Index R, so gilt:

$$D = \frac{[A_t]_R}{[A_t]} = \frac{\sum_{n=0} [H_n A^{-(a-n)}]_R}{\sum_{n=0} [H_n A^{-(a-n)}]}. \tag{2}$$

Durch Einsetzen der Beziehungen

$$\beta_n = \frac{[H_n A^{-(a-n)}]}{[H^+]^n \cdot [A^{-a}]}, \tag{3}$$

also unter Vernachlässigung von Aktivitätskoeffizienten, erhält man

$$D = \frac{[A^{-a}]_R \left(1 + \sum_{n=1} \beta_{n,R} \cdot [H^+]_R^n\right)}{[A^{-a}] \left(1 + \sum_{n=1} \beta_n \cdot [H^+]^n\right)}, \tag{4}$$

wobei $\beta_{n,R}$ die entsprechenden Konstanten in der Austauscherphase bezeichnet. Die Größen β_n stehen in einfachem Zusammenhang mit den Dissoziationskonstanten. Definiert man diese durch

$$K_n = \frac{[H^+] \cdot [H_{n-1} A^{-(a-n+1)}]}{[H_n A^{-(a-n)}]}, \tag{5}$$

so ergibt sich

$$\beta_n = 1/(K_n \cdot K_{n-1} \ldots K_1). \tag{6}$$

[4] *S. Fronaeus*, Svensk Kemisk Tidskr. **65**, 1 (1953).

Für die ungeladene Form H_aA gilt, daß das Verhältnis der Konzentrationen in Austauscher und Lösung dem *Nernst*schen Verteilungssatz gehorcht:

$$D_0 = [H_aA]_R/[H_aA] = \text{const.} \tag{7}$$

Setzt man nun in Gleichung (4) für die Größen $[A^{-a}]_R$ und $[A^{-a}]$ in entsprechender Weise Gleichungen vom Typ des Ausdrucks (3) ein und berücksichtigt Gleichung (7), so erhält man

$$D = D_0 \frac{[H^+]^a \cdot \beta_a \cdot \left(1 + \sum_{n=1} \beta_{n,R} \cdot [H^+]_R^n\right)}{[H^+]_R^a \cdot \beta_{a,R} \left(1 + \sum_{n=1} \beta_n \cdot [H^+]^n\right)}. \tag{8}$$

Beschränkt man die Betrachtung auf nicht zu hohe Säurekonzentrationen, so kann man in guter Näherung annehmen, daß $[H^+]_R = \text{const.}$, da die Menge an Wasserstoffionen, die zusätzlich zu den auf Grund der Austauschkapazität vorhandenen Wasserstoffionen eindringt, gegenüber den letzteren vernachlässigt werden kann. Dadurch ergibt sich:

$$D = \frac{\text{const.}\,[H^+]^a}{1 + \sum_{n=1} \beta_n \cdot [H^+]^n}. \tag{9}$$

Nun sei noch einmal die Größe $[H_4Y]/[Y_t]$ oder — allgemeiner — $[H_aA]/[A_t]$ betrachtet. Durch Verwendung der in Gleichung (3) angegebenen Ausdrücke für β_n erhält man:

$$\frac{[H_aA]}{[A_t]} = \frac{\beta_a \cdot [H^+]^a}{1 + \sum_{n=1} \beta_n \cdot [H^+]^n}. \tag{10}$$

Ein Vergleich der Gleichungen (9) und (10) zeigt, daß der Verteilungskoeffizient D dem relativen Anteil an ungeladener Form proportional ist. Daraus folgt, daß das Maximum im Verteilungskoeffizienten bei der gleichen Säurekonzentration wie das Maximum im Anteil an ungeladener Form — und dem damit verbundenen Löslichkeitsminimum — auftreten muß.

Von Interesse ist auch die Beziehung zwischen D und der mittleren Ladungszahl (z) der in Lösung befindlichen Formen von A:

$$\frac{d \log D}{d \log [H^+]} = \frac{-a + \sum_{n=1} (n-a) \cdot \beta_n \cdot [H^+]^n}{1 + \sum_{n=1} \beta_n \cdot [H^+]^n}. \tag{11}$$

Ein Maximum der Aufnahme erfolgt, wenn $d \log D/d \log [H^+] = 0$, d. h. wenn die mittlere Ladungszahl gleich null ist

Da bei der Ableitung die Aktivitätskoeffizienten nicht berücksichtigt und das Eindringen von Säure in den Austauscher vernachlässigt wurde, gelten Gleichungen (9) und (11) nicht für höhere Säurekonzentrationen. Entsprechende Ausdrücke für solche Säurekonzentrationen können jedoch in Analogie zu den Betrachtungen von *Kraus* und *Nelson*[5] bzw. von *Marcus* und *Coryell*[6] gewonnen werden. Die Anwendung solcher Ausdrücke für eine Diskussion des beobachteten Verlaufes von D erfordert Angaben über die Aktivitätskoeffizienten der verschiedenen Formen von ÄDTE und ist daher verhältnismäßig kompliziert. Überlegungen hierzu sollen später mitgeteilt werden.

Abb. 1 zeigt, daß der Verteilungskoeffizient für die Aufnahme von ÄDTE in Kationenaustauscher beträchtliche Werte erreichen kann. Dieses „Verschlucken" von ÄDTE durch Kationenaustauscher in saurem Milieu muß in verschiedenen Fällen, wie z. B. bei der Vorbereitung von Austauschersäulen für chromatographische Trennungen, im Auge behalten werden.

Der eine von uns (*T. S.*) dankt dem *Dr.-Theodor-Körner*-Stiftungsfond für die Unterstützung seiner Arbeiten durch Zuerkennung eines Förderungspreises 1959.

[5] *K. A. Kraus* und *F. Nelson*, in „The Structure of Electrolytic Solutions" (*W. J. Hamer*, Hrsgb.), New York 1959.

[6] *Y. Marcus* und *C. D. Coryell*, Bull. Res. Council Israel **A 8**, 1 (1959).

Über die Bildung von Milchsäure aus Triosen durch Einwirkung von Säuren

(Kurze, vorläufige Mitteilung)

Von

V. Prey, H. Berbalk und **E. Steinbauer**

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Wien

(Eingegangen am 17. November 1960)

Im Rahmen einer Untersuchung über gefärbte Substanzen in Zuckerfabrikationssäften und Weißzucker[1] hatten wir auch das Verhalten dieser Stoffe (Kondensationsprodukte aus Kohlehydraten und Aminosäuren) gegen 6n-Salzsäure untersucht und dabei beträchtliche Mengen Milchsäure gefunden. Das Auftreten dieser großen Milchsäuremengen war zunächst überraschend, da bekanntlich aus Hexosen in Gegenwart

[1] *V. Prey*, Zucker **13**, 514 (1960); *V. Prey, E. Steinbauer und H. Berbalk*, Zuckerind. **10**, 300 (1960).

starker Säuren Hydroxymethylfurfurol bzw. Lävulinsäure gebildet wird. *R. Weidenhagen*[2] hatte allerdings bei Erhitzen von Saccharose, Glucose und Fructose in wässeriger und salzsaurer Lösung geringe Mengen Milchsäure erhalten können und nahm an, daß sie einer Spaltung der Hexosen in Triosen und anschließenden Umwandlung derselben entstammt. In der Literatur ist jedoch bisher nichts über eine derartige Umwandlung Triose → Milchsäure durch Einwirkung von Mineralsäuren bekannt geworden. Außer der Bildung von Huminsäuren bei der Behandlung von Triosen mit Säuren ist lediglich der Abbau von Methylgyoxal zu Ameisensäure und Acetaldehyd unter dem Einfluß von n/2 Schwefelsäure von *R. Pummerer* und Mitarbeitern[3] näher beschrieben worden.

Wir haben nun ebenfalls in der oben zitierten Arbeit[1] die Vermutung ausgesprochen, daß die Milchsäure aus Triosen stammt und deshalb diese Reaktion jetzt näher untersucht. Dabei konnte festgestellt werden, daß sowohl Dihydroxyaceton und Glycerinaldehyd als auch Methylglyoxal bei der Behandlung mit Salzsäure in überwiegender Menge Milchsäure liefern. Andere saure Reaktionsprodukte konnten mit Sicherheit nicht nachgewiesen werden. Die Milchsäuremenge steigt mit der Säurekonzentration, der Reaktionszeit und der Reaktionstemperatur. Dihydroxyaceton und Methylglyoxal verhalten sich ähnlich, während Glycerinaldehyd anscheinend langsamer umgewandelt wird, ein Verhalten, das auch für die Umsetzung im alkalischen Milieu bekannt ist. Die folgende Tabelle 1 gibt diese Verhältnisse wieder.

Tabelle 1. Milchsäurebildung aus Triosen und Methylglyoxal durch HCl

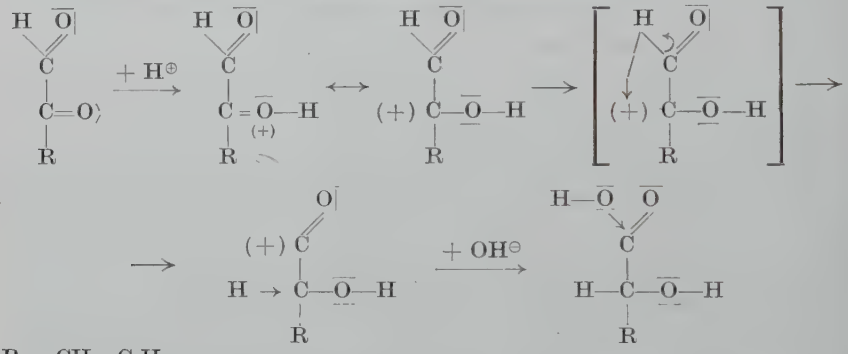
	Reaktionsbedingungen					
	0,1 n HCl 8 Stdn. W. B.	0,1 n HCl 1 Stde. Rkfl.	0,1 n HCl 2 Stdn. Rkfl.	0,1 n HCl 3 Stdn. Rkfl.	1 n HCl 8 Stdn. W. B.	6 n HCl 8 Stdn. W. B.
thyl-glyoxal	—	—	—	+	+	+
ycerin-ldehyd	—	—	—	—	+	+
ydroxy-ceton	—	—	—	+	+	+

W. B. = siedendes Wasserbad
Rkfl. = Rückfluß

[2] *R. Weidenhagen* und *C. Stelzig*, Zucker **12**, 244 (1959).
[3] *R. Pummerer, O. Guyot* und *L. Birkofer*, Ber. dtsch. chem. Ges. **68**, 480 (1935).

Des weiteren haben wir Phenylglyoxallösungen mit 6n-HCl bei hoherer Temperatur behandelt und als Reaktionsprodukt Mandelsäure gefunden. Die Umsetzung verläuft also hier offenbar in gleicher Weise.

Der Übergang von Methylglyoxal in Milchsäure kann nun als innermolekulare *Cannizzaro*-Reaktion aufgefaßt werden, die nach neueren Anschauungen auch in saurer Lösung verlaufen kann und deren entscheidender Schritt die Wanderung eines H-Anions ist[4]. Wir würden daher folgenden Reaktionsmechanismus vorschlagen:



$R = CH_3,\ C_6H_5$

Die Untersuchungen werden von uns mit Markierung fortgesetzt und wir werden in Kürze über die erhaltenen Ergebnisse weiter berichten.

---

[4] *E. Müller*, „Neuere Anschauungen der organ. Chem." 2. Aufl. (1957), S. 235, 282; *V. Franzen*, „Reaktionsmechanismen". 1. Folge, S. 21 (1958); *W. v. E. Doering, T. I. Taylor E. F. Schoenesaldt*, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 455 (1948), *O. K. Neville*, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 3499 (1948).

Kinetik und Mechanismus der Diazotierung, 17. Mitt.:[1]

Kinetik der Diazotierung in nicht wässerigen Lösungsmitteln

(Kurze Mitteilung)

Von

H. Schmid und **G. Muhr**

Aus dem Institut für Physikalische Chemie der Technischen Hochschule in Wien

(Eingegangen am 18. November 1960)

Unsere kinetischen Untersuchungen der Diazotierung des Anilins in salzsaurer Methylalkohollösung bei konstanter ionaler Konzentration

führten zu einem Geschwindigkeitsgesetz, das dem in wässeriger Lösung[1, I] analog ist:

$$\frac{d\,(C_6H_5N_2^+)}{d\,t} = k\,(HNO_2)\,[C_6H_5NH_3^+]\,[Cl^-].$$

(HNO_2) ist in diesem Zeitgesetz die analytische, also nicht die wirkliche Konzentration der salpetrigen Säure, da dieselbe hier weitgehend als Methylnitrit vorliegt. Dementsprechend ist die Geschwindigkeit der Diazotierung in methylalkohol. Lösung um ein Vielfaches geringer als in wässeriger Lösung. Bei Variation der ionalen Konzentration zeigt sich, daß in dem untersuchten Konzentrationsbereiche die Geschwindigkeit der Diazotierung in Methylalkohol umgekehrt proportional der Quadratwurzel der ionalen Konzentration ist.

In Tetrachlorkohlenstoff, also in einem aprotischen Lösungsmittel, führt die Reaktion von Anilin mit Nitrosylchlorid äußerst rasch zu einem Gleichgewicht. Es handelt sich offenbar um das Gleichgewicht des Nitrosamins mit Anilin und Nitrosylchlorid.

Eine ausführliche Mitteilung über unsere bisherigen Ergebnisse erfolgt später. Wir behalten uns ein genaues physikalisch-chemisches Studium der Diazotierung aromatischer Amine in nicht wässerigen Lösungsmitteln vor.

---

[1] I. *H. Schmid* und *G. Muhr,* Ber. dtsch. chem. Ges. **70**, 421 (1937); II. *H. Schmid,* Z. Elektrochem. **43**, 626 (1937); III. *H. Schmid,* Atti X. Congr. internat. Chim. Roma **2**, 484 (1938); IV. *H. Schmid* und *A. Woppmann,* Mh. Chem. **83**, 346 (1952); V. und VI. *H. Schmid* und *R. Pfeifer,* Mh. Chem. **84**, 829, 842 (1953); VII. *H. Schmid,* Mh. Chem. **85**, 424 (1954); Zusammenfassender Ber.: *H. Schmid,* Chemiker-Ztg. **78**, 565, 683 (1954); VIII. *H. Schmid,* Mh. Chem., **86**, 668 (1955); IX. *H. Schmid* und *A. F. Sami,* Mh. Chem. **86**, 904 (1955); X. *H. Schmid* und *E. Hallaba,* Mh. Chem. **87**, 560 (1956); XI. *H. Schmid* und *A. Woppmann,* Mh. Chem. **88**, 411 (1957); *H. Schmid,* Mh. Chem. **88**, 161, 344 (1957); XII. *H. Schmid* und *M. G. Fouad,* Mh. Chem. **88**, 631 (1957); *H. Schmid,* Österr. Pat. 191 399, Kl. 12 e_2 (Juni 1957); *H. Schmid,* Chemiker-Ztg. **81**, 603 (1957); XIII. und XIV. *H. Schmid* und *Ch. Essler,* Mh. Chem. **88**, 1110 (1957); **90**, 222 (1959); XV. *H. Schmid* und *A. Woppmann,* Mh. Chem. **90**, 903 (1959); XVI. *H. Schmid* und *Ch. Essler,* Mh. Chem. **91**, 484 (1960).

Herausgeber: Akademie der Wissenschaften, Wien I, Dr.-Ignaz-Seipel-Platz 2, und Verein Österr. Chemiker, Wien I, Eschenbachgasse 9. — Verlag: Springer-Verlag, Wien I, Mölkerbastei 5. —.
Für den Inhalt verantwortlich: Prof. Dr. F. Kuffner, Wien IX, Währinger Straße 38.
Druck: Adolf Holzhausens Nachfolger, Wien VII, Kandlgasse 19-21

Fortsetzung von der II. Umschlagseite

Seite

Kohler, F. Zur Thermodynamik des Systems p-Chlortoluol—Benzol 1113
Newesely, H. Darstellung von „Oktacalciumphosphat" (Tetracalciumhydrogentrisphosphat) durch homogene Kristallisation 1020
Parthé, E., und J. T. Norton. Das Dreistoffsystem Zirkonium—Silicium—Bor 1127
Schmid, H., und G. Muhr. Kinetik und Mechanismus der Diazotierung, 17. Mitt.: Kinetik der Diazotierung in nicht wässerigen Lösungsmitteln (Kurze Mitteilung) 1198
Schönfeld, T., und Christina Friedmann. Über die Aufnahme von Äthylendiamintetraessigsäure durch Kationenaustauscher (Kurze Mitteilung) 1192

Organische Chemie und Biochemie

Budzikiewicz, H., und Olfat Salem Ibrahim. Über die Einwirkung von Diazomethan auf o-Chinolacetate, 6. Mitt.: Darstellung von 6-Methylindazolchinon 1052
Budzikiewicz, H., und H. Janda. Reaktionen des 2,2-Dimethylcyclohexadienons, 2. Mitt.: Umsetzung mit Phenylmagnesiumbromid 1043
Dallacker, F., F. Gohlke und Maria Lipp. Derivate des Methylendioxybenzols, 6. Mitt.: Über die Gewinnung und elektrophile Substitution des Myristicinsäure-methylesters und seiner Derivate 1089
Dallacker, F., F. Gohlke und Maria Lipp. Derivate des Methylendioxybenzols, 7. Mitt.: Über die Einwirkung nucleophiler Reagenzien auf Myristicinabkömmlinge 1103
Dallacker, F., D. Hollinger und Maria Lipp. Über die Darstellung von Derivaten des 3-Amino-8-hydroxy-chinazolons-(4) 1134
Dallacker, F., Edith Meunier, J. Limpens und Maria Lipp. Darstellung von Derivaten des Trimethoxybenzols 1077
Fulmek †, E., A. Siegel, F. Wessely und Helene Clodi. Über die Umsetzung von Diäthylphosphit mit o-Chinolacetaten 1167
Hromatka, O., E. Flieder und J. Augl. Über die Synthese des 6-Chlorhexahydrophenthiazin-9-dioxyds 1016
Kuffner, F., G. Lenneis und H. Bauer. Über die Konstitution eines Nebenalkaloides aus Adhatoda vasica Nees 1152
Nölken, E., und E. Ziegler. Synthesen von Heterocyclen, 28. Mitt.: Über Azokörper der Pyronocumarine 1162
Pailer, M., und Elfriede Romberger. Synthese und papierchromatographische Bestimmung von Methyl- und Äthylthionaphthenen 1070
Prey, V., H. Berbalk und E. Steinbauer. Über die Bildung von Milchsäure aus Triosen durch Einwirkung von Säuren (Kurze, vorläufige Mitteilung) 1196
Prey, V., und F. Grundschober. Zur Kenntnis des Natriumsucrats 1185
Riemschneider, R., H. G. Kaahn und L. Hörner. Acylderivate cyclischer Verbindungen, 16. Mitt.: Über Farbreaktionen cyclischer Di- und Tricarbonylverbindungen mit Aminosäuren. Zur Synthese des o-Diacetylbenzols 1034
Riemschneider, R., und D. Kirstein. Zur Chemie von Polyhalogencyclopentadienen, 24. Mitt.: Alkalistabile hochchlorierte nichtaromatische Carbonsäuren, III 1024
Späth †, E. und Friederike Kesztler-Gandini. Über ein Nebenalkaloid aus Adhatoda vasica Nees 1150
Staněk, J., und V. Wollrab. Zur Bildung der Benzimidazolderivate aus o-Phenylendiamin und Hydroxydicarbonsäuren 1064
Tuppy, H., und E. Wintersberger. Reinigung und Eigenschaften der Serum-Oxytocinase 1001
Zbiral, E. Über die Umsetzung von o-Benzochinolacetaten mit Triphenylphosphoniumbenzylen 1144
Ziegler, E., E. Nölken und E. Fuchs. Synthesen von Heterocyclen, 27. Mitt.: Eine Synthese des Dicumarols 1124

FILED IN STACKS

Soeben erschien:

Chemisch-physikalische Grundlagen der Verwendung von Erdöl und seinen Produkten

Von

Dr. A. Philippovich

Privatdozent an der Technischen Hochschule Wien
Member of the Institute of Petroleum, London

Mit 116 Textabbildungen. XII, 333 Seiten. Gr. 8°. 1960
Ganzleinen S 444.—, DM 74.—, sfr. 75.80, $ 17.60

Von den zahlreichen Büchern über Erdöl unterscheidet sich dieses Werk aus der Feder des bekannten Verfassers von „Die Betriebsstoffe für Verbrennungskraftmaschinen" aus der Reihe „Die Verbrennungskraftmaschine", herausgegeben von *H. List*, vor allem durch die neuen Gesichtspunkte der Darstellung. Es geht von den physikalischen und chemischen Eigenschaften der Erdölprodukte aus und entwickelt auf dieser Grundlage möglichst allgemeingültige Prinzipien für deren Verwendung. Wegen der Fülle des Materials ergab sich eine kritische Auswahl von selbst. Es werden aber nicht nur die wesentlichen Eigenschaften des Erdöls und seiner wichtigsten Produkte behandelt, sondern auch praktische Probleme, die damit zusammenhängen, wie Brandschutzfragen, Verfahren zur Prüfung des Erdöls und seiner Produkte und anderes mehr. Mit diesem durch zahlreiche Literaturhinweise belegten Werk will der Verfasser sowohl dem Chemiker und Ingenieur als auch dem Verbraucher von Erdölprodukten eine orientierende Zusammenfassung der wesentlichsten Prinzipien geben, die eine optimale Verwendung der in Frage kommenden Produkte ermöglichen. Mit besonderer Ausführlichkeit wurden jene Fragen behandelt, die allgemeineres Interesse haben, wie Zähigkeit, Schmierung und die motorische Prüfung von Kraftstoffen und Schmierölen.

Zu beziehen durch Ihre Buchhandlung

Diesem Heft liegt ein Prospekt des Georg Thieme Verlages, Stuttgart bei.

Printed in Austria